

**IMMUNOLOGISCHE PARAMETER
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER
POLYARTHRITIS (cP) UND
GOLD - UND RESOCHINTHERAPIE**

WILHELM KNARR

1986

Aus der Medizinischen Poliklinik
Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner
und der Medizinischen Klinik III, Klinikum Großhadern
Vorstand: Prof. Dr. W. Wilmanns
Ludwig-Maximilians-Universität München

Immunologische Parameter
bei Patienten mit chronischer
Polyarthritits (cP) und
Gold- und Resochintherapie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wilhelm Knarr

aus
München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schattenkirchner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.2.1987

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 1
1.1.	Die chronische Polyarthrititis	S. 1
1.1.1.	Ätiologie und Pathogenese	S. 1
1.1.2.	Epidemiologie	S. 4
1.1.3.	Pathologie	S. 5
1.1.4.	Klinische Manifestationen	S. 7
1.1.5.	Klinischer Verlauf	S. 13
1.1.6.	Laborbefunde	S. 14
1.1.7.	Diagnose	S. 17
1.1.8.	Behandlung der chronischen Polyarthrititis	S. 18
1.2.	Ziele der vorliegenden Untersuchung	S. 23
2.	Material und Methoden	S. 24
2.1.	Probanden	S. 24
2.2.	HLA-System	S. 25
2.2.1.	Allgemeines	S. 25
2.2.2.	Verwendete Reagenzien	S. 27
2.2.3.	Technik	S. 28
2.3.	Lymphozytenkinetik	S. 29
2.3.1.	Allgemeines	S. 29
2.3.2.	Verwendete Reagenzien	S. 34
2.3.3.	Gewinnung der Lymphozyten	S. 35
2.3.4.	Kulturverfahren	S. 38
2.3.4.1.	Mitogen- und Antigenkulturen	S. 38
2.3.4.2.	Suppressorzellansatz	S. 39
2.3.5.	Markierungsverfahren	S. 41
2.3.6.	Ernte- und Szintillationsverfahren	S. 42
2.4.	Statistische Methoden	S. 42

3.	Ergebnisse	S. 44
3.1.	Chronische Polyarthrititis, Gesamtkollektiv	S. 44
3.2.	Chronische Polyarthrititis - Goldtherapie	S. 48
3.2.1.	Patienten ohne Therapieerfolg und ohne Nebenwirkungen	S. 48
3.2.2.	Patienten ohne Therapieerfolg und mit Nebenwirkungen	S. 53
3.2.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	S. 58
3.3.	Chronische Polyarthrititis - Resochintherapie	S. 60
3.3.1.	Patienten ohne Therapieerfolg und ohne Nebenwirkungen	S. 60
3.3.2.	Patienten ohne Therapieerfolg und mit Nebenwirkungen	S. 65
3.3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	S. 70
4.	Diskussion	S. 86
5.	Zusammenfassung	S. 94
6.	Literaturverzeichnis	S. 96

1. Einleitung

1.1. Die chronische Polyarthrititis

Die chronische Polyarthrititis ist eine chronische systemische Erkrankung unbekannter Ätiologie, die sich primär durch eine entzündliche Arthritis der peripheren Gelenke manifestiert, gewöhnlich in einem symmetrischen Befall. Systemische Manifestationen schließen hämatologische, pulmonale, neurologische und kardiovaskuläre Auffälligkeiten mit ein (131).

1.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Gelenkentzündungen bei der chronischen Polyarthrititis sind ein chronischer Prozeß und führen gewöhnlich zu progredienten Gelenkdestruktionen (132). Der ätiologische Faktor, der den Entzündungsprozeß initiiert oder beschleunigt, ist unbekannt. Ein infektiöser Mikroorganismus, viral oder bakteriell, konnte aus Gelenken nicht isoliert werden (062, 166, 263, 374). In Tiermodellen jedoch kann die Injektion von Fragmenten aus Bakterienzellwänden eine chronische Synovitis hervorrufen (073, 078, 089, 257, 304). Es ist denkbar, daß in genetisch prädisponierten Personen eine Exposition zu einem Mikroorganismus zu einer Synovitis führen kann (142, 364). Das Serum und die Gelenkflüssigkeit der Mehrzahl der cP-Patienten enthält Antikörper, die spezifisch an das Fc-Fragment von IgG binden (Rheumafaktor; 073, 174, 220). Diese Antikörper sind heterogen und bestehen aus IgM, IgG und IgA (072). Der Stimulus zur Rheumafaktorgenese scheint eine chro-

nische antigene Exposition zu sein (082). Patienten mit subaktuer bakterieller Endokarditis und andere Formen chronischer Infektionen entwickeln Rheumafaktoren, die nach erfolgreicher Behandlung wieder aus dem Serum verschwinden. Dies legt die Vermutung nahe, daß IgG, alteriert durch eine Bindung an ein Antigen, zum immunogenen Stimulus für den Rheumafaktor wird (162). Da bei den vorgenannten Erkrankungen eine cP nicht auftritt, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß der Rheumafaktor allein nicht zur Pathogenese der cP beiträgt. Die Ursache des Auftretens und der Produktion des Rheumafaktors ist unbekannt. In der Pathogenese der Synovitis scheinen jedoch immunologische Mechanismen eine bedeutende Rolle zu spielen (042). Lymphozyten und Plasmazellen in der Synovia produzieren Immunglobuline, auch mit Antikörperspezifität gegen IgG (251, 385). Immunglobulin-Ablagerungen, zusammen mit Komplement-Komponenten (038, 282), finden sich im Gelenkknorpel (159, 387). Immunglobuline, ebenfalls mit Antikörperspezifität gegen IgG und Komplement konnten auch auch Phagolysosomen von polymorphkernigen Zellen in der Synovia identifiziert werden (009, 038, 219, 237). Immunkomplexe aus IgG und Antikörper gegen IgG existieren in der Synovia (174), auch einige der IgG-enthaltenden Immunkomplexe resultieren aus einer Selbstassoziation von IgG-Rheumafaktoren (236, 238, 270, 386). Bei dieser Reaktion stellt der IgG-Rheumafaktor sowohl Antikörper als auch Antigen dar. Die Antigenspezifität ist gegen die antigene Determinante auf dem Fc-Fragment gerichtet, die sich in dem selben Molekül entwickelt. Dadurch werden zwei Antigen-Antikörper-Bindungen zu einem Dimer formiert, wobei die andere Antikörper-bindende Seite für weitere Konzentrationsabhängige Polymerisationen frei bleibt. Immunkomplexe, formiert in dieser Weise, brauchen kein exogenes

Antigen, sondern bilden sich durch den IgG-Rheumfaktor, falls diese IgG-Moleküle sowohl die Antikörperspezifität als auch die antigene Determinante besitzen (091, 095). Immunkomplexe, formiert aus anderen Antigenen und Antikörpern, sind ebenfalls in den selben Patienten vorhanden. Die Komplement-Aktivierung durch diese Immunkomplexe (167) führt über die Bildung chemotaktischer und vasoaktiver Faktoren zu einem Auftreten von Neutrophilen im Gelenk. Verminderte Komplement-Komponenten und eine verminderte hämolytische Aktivität in der Synovia stützen diese These (094, 259). Die Phagozytose von Immunkomplexen durch polymorphkernige Zellen setzt lysosomale Enzyme frei (053), die zu einer Gewebszerstörung führen. Superoxydionen (O_2^-) werden ebenfalls während der Phagozytose freigesetzt (365). O_2^- führt zur Zerstörung von Zellmembranen und damit zum Zelltod und depolymerisiert die Hyaluronsäure (121, 324). Akkumulierte Makrophagen tragen zur Freisetzung von Enzymen bei, die Gelenkstrukturen abbauen (091). Kollagenase spaltet Kollagen (086, 110, 151, 152, 368) und macht den Status empfindlich für andere Proteasen, und neutrale Proteasen depolymerisieren Proteoglykane (015, 176, 222, 246, 247). Die Prostaglandin-Produktion durch Synovialzellen (083, 084, 085) führt zu einer Stimulation von Osteoklasten und zur Knochenresorption (187, 190, 275, 281, 392). Eine Osteoklasten-aktivierender Faktor aus mononuklearen Leukozyten wirkt in ähnlicher Weise auf den Knochen (165).

Eine Anzahl von T-Zellen ist im Synovium präsent (004, 014, 022, 055, 056, 124, 148). Durch die Freisetzung verschiedenartiger Lymphogene tragen diese Zellen auch zum Entzündungsprozeß bei der cP bei (057, 058, 059). Der entzündliche Prozeß kulminiert in der

Destruktion des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens, besonders an der Randzone des Gelenkknorpels, und führt zu den für die chronische Polyarthritiden bekannten Bildern (149, 184, 221, 223, 230).

Der pathogenetische Mechanismus der extraartikulären Manifestationen bei der cP konnte noch nicht sicher identifiziert werden (138). Jedoch gibt es Anzeichen dafür, daß humorale Immunmechanismen über involvierte Immunkomplexe zu diesem Prozeß beitragen. Die akuten vaskulitischen Läsionen zeigen gewöhnlicherweise geringgradig erniedrigte Serum-Komplement-Faktoren, auch finden sich bei diesen Patienten häufig zirkulierende Immunkomplexe, die entweder IgM- oder IgG-Rheumafaktoren enthalten (153, 394, 396).

1.1.2. Epidemiologie

Das Auftreten der cP kann in jedem Lebensalter geschehen. Annähernd 70 % der chronischen Polyarthritiden finden sich zwischen dem 30. und dem 70. Lebensjahr, der häufigste Beginn ist in der vierten Dekade. Die Prävalenz liegt zwischen 0,5 und 3,8 % bei Frauen und zwischen 0,15 und 1,3 % bei Männern, abhängig von den diagnostischen Kriterien, die an Populationsstudien angelegt werden (198). Frauen sind annähernd drei mal häufiger befallen als Männer - jedoch dieser Unterschied verschwindet in älteren Lebensabschnitten. Die chronische Polyarthritiden kommt in allen Rassen vor, klimatische Einflüsse zeigen keine Wirkung auf die Prävalenz (016, 245).

Eine genetische Prädisposition zur cP wird durch die Assoziation mit dem HLA-Antigen DRw 4 aufgezeigt (005, 011, 027, 028, 029, 030, 035, 104, 130, 215, 218, 252, 300). Eine schwere cP findet sich vier mal häufiger bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit seropositiver cP (088, 134). Studien von monozygoten Zwillingen jedoch zeigen meistens eine Diskordanz bezüglich der cP (156, 224). Deshalb spielen sowohl genetische Prädispositionen als auch Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entwicklung der cP (040, 041, 197, 200, 201).

1.1.3. Pathologie

Die Synovialmembran entwickelt zahlreiche Falten, bestehend aus großen Villi, und breitet sich aus, den Gelenkknorpel bedeckend (Pannus). Der Pannus zerstört den darunterliegenden Gelenkknorpel und den subchondralen Knochen. Die ersten und meist auffälligen Knochenerosionen zeigen sich am Gelenkrand, wo der Gelenkknorpel endet und die Gelenkkapsel am Knochen ansetzt (182). Der Knochen wird an diesen Gelenkstellen von der Synovialmembran bedeckt (129). Später werden die sich gegenüberliegenden Gelenkflächen durch fibrose Adhäsionen und sogar durch knöcherne Ankylosierung verbunden (125). Die Invasion und Destruktion des subchondralen Knochens und die Destruktion des Knorpels wird durch Enzyme vermittelt, die aus phagozytierenden Zellen in der synovialen Membran und Flüssigkeit austreten (015, 036). Der entzündliche Prozeß greift die Gelenkkapsel und die Ligamente an. Die Kombination von Gelenkdestruktionen, Verlust der Stützstrukturen, Muskelatrophie und Imbalanz der Muskelgruppen und ihrer Gegenspieler

resultiert in einer Gelenkinstabilität und Subluxation. Eine andauernde Entzündung in den Sehnenscheiden kann eine Schwächung und sogar eine Ruptur der Sehne verursachen.

Die Hyperzellularität der Synovia resultiert aus Einwanderung von Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten (360). Die Synovialzellen proliferieren und verlieren ihre Organisation, im chronischen Krankheitsstadium formen Lymphozyten Follikel in der Synovialmembran (014, 022, 145, 168, 189, 354).

Die sogenannten Rheumaknoten sind charakteristisch für die cP. Im Zentrum des Knotens findet sich eine Zone von fibrinoider Nekrose von Zelltrümmern, umgeben von einer pallisadenartig angeordneten Lage von Monozyten. Eine Vaskulitis der kleinen Gefäße wird als das initiale Ereignis in der Formation der Rheumaknoten betrachtet (019, 065). Die Knoten werden oft im Subkutangewebe über Druckpunkten, wie z.B. Ellbogen, Okziput und Sacrum bei bettlägerigen Patienten gefunden. Sie können mit dem darunterliegenden Periost verbunden sein. Knoten können sich auch am Fingerrücken zeigen und mit den Sehnen in Verbindung stehen (068). Solitäre oder multiple Knoten können sich auch im Lungenparenchym, in der Pleura, auf den Herzklappen, im Myokard und selten auch auf den Stimmbändern finden (402, 403).

Eine Vaskulitis, die die kleinen und mittleren Gefäße betrifft, kommt gleichfalls bei der cP vor (305). Das histologische Bild reicht von einer fokalen perivaskulären Akkumulation von Lymphozyten bis zu nekrotisierenden Läsionen mit fibrinoider Nekrose, zur Intimaruptur und Infiltration durch polymorphkernige Zellen

(322). Immunglobuline und Komplement-Ablagerungen können mittels Immunfluoreszenz in den akut lädierten Gefäßen nachgewiesen werden (031, 159). Eine Vaskulitis der Vasa nervorum kann zu einer peripheren Neuropathie führen (070, 154). Nagelfaltenthrombi, Fingergangrän und Beingeschwüre können vorkommen (071). Die nekrotisierende Vaskulitis befällt Darmwände (024) als auch koronare und zerebrale Arterien (312, 321).

Eine Atrophie der Skelettmuskulatur mit interstitieller Akkumulation von Lymphozyten kommt vor. Selten findet sich eine Myositis, die histologisch und klinisch nicht von der Polymyositis unterscheidbar ist.

Eine Vergrößerung von Lymphknoten im Abflußgebiet der befallenen Gelenke als auch eine generalisierte Lymphadenopathie werden gesehen. Histologisch zeigen diese Lymphknoten eine Hyperplasie und in einigen Beispielen ähneln sie denen bei einem follikulären Lymphom (320).

1.1.4. Klinische Manifestationen

Bei der Mehrzahl der Patienten beginnt die cP schleichend, Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Gelenksteifigkeiten, Arthralgien und Myalgien gehen dem Beginn mit Gelenkschwellungen oft mehrere Wochen voraus (033). Einige dieser Gelenke sind bereits zu Beginn gewöhnlich symmetrisch befallen, besonders Finger-, Hand- und Fußgelenke. In einem Drittel der Fälle jedoch sind anfänglich nur ein oder mehrere Gelenke befallen, häufig nur ein oder beide

Kniegelenke, bevor sich die cP auf andere Gelenke in symmetrischer Weise ausdehnt (114, 115). Das Verteilungsmuster des Gelenkbefalles kann aber auch asymmetrisch bleiben (131). Im Unterschied zur migratorischen Polyarthritides rheumatischen Fiebers persistieren bei der cP gewöhnlich die initial befallenen Gelenke, während andere Gelenke hinzukommen. Manchmal findet sich ein akuter Beginn mit Fieber und multiplen, geschwollenen und schmerzhaften Gelenken. Ein Raynaud-Phänomen findet sich ebenfalls bei manchen Patienten. Bei der Untersuchung der befallenen Gelenke zeigen sich Überwärmung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung, die im Frühstadium subtil sein kann. Die Synovialmembran kann als sulziges Gewebe um den Gelenkrand palpiert werden. Die Haut über den kleinen Gelenken zeigt oft eine leichte Zyanose; eine auffällige Rötung ist ungewöhnlich. Muskelschwäche und -atrophie an den befallenen Gelenken gehen oft mit der Schwere der Erkrankung parallel. Es finden sich eine Bewegungseinschränkung, besonders in der Extension, Beugekontrakturen und in einigen Beispielen fibröse und knöcherne Ankylosen. Zeichen wie Schwanenhals-, Knopflochdeformität und Hammerzehen dienen zur Beschreibung von Gelenkveränderungen an Händen und Füßen. Andere häufig beobachtete Deformitäten sind die volare Subluxation und die ulnare Deviation der Finger am Metacarpal-Phalangeal-Gelenk. Eine Tenosynovitis und Knoten an den Beugeschnen über den MCP-Gelenken behindern die Fingerflexion und verursachen einen schnellenden Finger. Beugekontrakturen der Kniegelenke und Hüften behindern die Bewegungsfähigkeit.

Die Dauer der Morgensteifigkeit ist nützlich, die Entzündungsaktivität zu messen. In Perioden erhöhter Aktivität klagt der

Patient über eine Morgensteifigkeit, die länger als eine Stunde dauert. Bei Besserung geht die Dauer der Morgensteifigkeit zurück. Die Krankheitsaktivität in den Fingern und Handgelenken kann durch laufende Messung der Griffstärke beurteilt werden. Die Aktivität in den unteren Extremitäten wird an der Zeit abgeschätzt, die der Patient für eine bekannte Gehstrecke braucht (134, 170, 193).

Obwohl jedes Gelenk betroffen sein kann, sind am häufigsten die MCP-Gelenke, die Handgelenke, die proximalen Interphalangealgelenke, die Metatarsophalangealgelenke, die Schultern und die Ellbogen befallen. Auch ein Befall der Halswirbelsäule kommt gewöhnlich vor (025); der untere Abschnitt der Halswirbelsäule wird dabei ausgespart. Eine unilaterale Sacroiliitis kommt vor, sie ist jedoch von geringer klinischer Signifikanz. Eine gefährliche Komplikation ist die Subluxation des Atlantoaxialgelenkes (160, 226), die zu einer Kompression des Rückenmarks durch den Dens axis führen kann (212). Symptome der Rückenmarkskompression, wie Blasenstörungen, Erschlaffung des Analsphinkters, perianale Hypästhesie oder Symptome der langen Bahnen sollten kontrolliert werden (332). Ein plötzlicher Tod kann durch eine akute Rückenmarksabdrückung oder Eindringen des Dens axis durch das Foramen magnum in die Medulla oblongata vorkommen (318). Ein Befall des Temporomandibulargelenkes (108, 211) kann Ohren- und Halsschmerzen verursachen. Eine Entzündung der Cricoarytenoidgelenke verursacht Heiserkeit oder sogar eine lebensbedrohliche Obstruktion der oberen Luftwege, wenn die Gelenke in Adduktion fixiert sind (023, 206, 268). Eine Tenosynovitis im Handgelenk kann den N. medianus komprimieren und zu einem Karpaltunnelsyndrom führen.

Eine Nerven-einklemmung kommt auch im Ellbogen (N. ulnaris), im Kniegelenk (N. peroneus) oder in der Tarsalregion (N. plantaris) vor und kann so zu Symptomen sensorischer oder motorischer Einschränkung führen.

Eine popliteale Zyste kann sich bei Patienten mit einer Synovitis des Kniegelenkes entwickeln. Die Zyste entsteht entweder aus einer Hernisation oder einer Ruptur der Synovialmembran nach dorsal durch die Gelenkkapsel oder aus einer Kommunikation des Gelenkes mit der Bursa semimembranaria (147). Die Zyste vergrößert sich, da die synoviale Flüssigkeit bei Bewegung unter Druck steht und nicht zurückfließen kann. Die Zyste kann sich bis in den Unterschenkel ausdehnen, selten auch in den Oberschenkel. Das klinische Bild, ähnlich einer Thrombophlebitis, wird durch eine Ruptur der poplitealen Zyste oder durch eine Ruptur der synovialen Membran des Kniegelenkes, sogar in Abwesenheit einer größeren Zyste, hervorgerufen. Es ist wichtig, daß eine rupturierte popliteale Zyste und eine Thrombophlebitis koexistieren können. Die Diagnose wird bestätigt durch die Arthrographie. Durch Ultraschall kann die Zyste ebenfalls demonstriert werden. Ein Venogramm kann zum Ausschluß einer Thrombophlebitis indiziert sein.

Rheumaknoten finden sich in 20 % der Fälle und sind meistens auf der Extensorseite des Ellbogens zu finden, aber auch auf der Extensorseite der Finger und in anderen Arealen, die einer Druckexposition ausgesetzt sind, wie am Handrücken und über dem Kreuzbein bei bettlägerigen Patienten. Die Knoten sind frei beweglich oder mit Sehnen oder Periost verwachsen. Sie sind norma-

lerweise fest und nicht schmerzhaft, können aber zystisch sein. Die darüberliegende Haut kann aufbrechen und zu einer chronischen Drainage führen. Der Druck durch ein Brillengestell auf den Nasenrücken kann einen ulzerierenden Rheumaknoten hervorrufen, der für ein Basaliom gehalten werden kann (158). Die Knoten sind gewöhnlicherweise mit einer erhöhten Aktivität der cP assoziiert, häufig findet sich auch ein positiver Rheumafaktor (232).

Die Hände sind oft kühl und feucht, entsprechend einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems. Ein Palmarerythem wird auch gesehen. Im Verlauf zeigt die Haut über den distalen Extremitäten sich oft atrophisch und leicht brüchig. Bei Steroid-Therapie wird dies weiter verstärkt.

Nagelfaltenthrombosen, kleine Infarkte der volaren Handoberfläche, digitale Gangrän und Ulcerationen der Unterschenkel und des Knöchels (334) sind Manifestationen einer Vaskulitis. Sensorische und motorische Neuropathien resultieren aus einer Vaskulitis der Vasa nervorum. Eine Vaskulitis der kranialen, koronaren (032) und mesenterialen Gefäße (024) ist beobachtet worden (045).

Die häufigste okuläre Manifestation ist eine Keratokonjunktivitis sicca (Sjögren-Syndrom), die sich bei ca. 15 % der Patienten findet. Eine Uveitis ist gelegentlich mit dabei. Eine Episkleritis kann vorkommen, sie kann sich zu einem Rheumaknoten entwickeln, der gelegentlich durch die Sklera perforieren kann (Scleromalacia perforans).

Eine Lungenbeteiligung zeigt sich in Form einer diffusen interstitiellen Fibrose (096), einzelner oder multipler Knoten im Lungenparenchym (272) oder in einem Pleuraerguß mit oder ohne vorhergehende Symptome einer Pleuritis. Der Pleuraerguß zeigt eine niedrige Glucose- und Lactosedehydrogenasekonzentration (098) sowie ein charakteristisches zytologisches Bild, bestehend aus einem amorphen nekrotischen Material, großen elongierten Zellen und vielkernigen Riesenzellen. Parenchymale Rheumaknoten können zu einer Kavitation führen, die auf dem Röntgenbild erkennbar ist. Das Kaplan-Syndrom ist eine Kombination von cP und multiplen pulmonalen Knoten (Rheumatoid-Granulome), die sich bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Pneumokoniose entwickelt (048). Die Patienten zeigen eine verminderte pulmonale Diffusion bei normalem Röntgenbild (090, 117, 323, 372, 373).

Eine klinisch manifeste Herzerkrankung ist ungewöhnlich, obwohl jedoch Zeichen einer früheren Perikarditis in der Autopsie oft gefunden werden (032). Selten findet sich eine Perikarditis mit kardialer Tamponade (192, 347). Wie auch im Pleuraerguß, sind auch hier Glucose und Komplement erniedrigt. Aortale Regurgitation (171) und Leitungsstörungen (140, 204) kommen gelegentlich vor. Diese Probleme ergeben sich aus rheumatoiden Granulomata in der Aortenklappe und im Erregungsleitungssystem (277). Ein verlangsamer Schluß der Mitralklappe kann bei einigen Patienten festgestellt werden (207, 273, 378).

Eine rheumatoide Vaskulitis kann die Koronararterien involvieren und in einem Myokardinfarkt resultieren (203, 340). Eine Splenomegalie findet sich bei 10 % der Patienten. Eine Lymphadenopathie

proximal der beteiligten peripheren Gelenke oder eine generalisierte Lymphadenopathie können auftreten. Die extreme Ausprägung der Lymphopathien bei einigen Patienten läßt an eine maligne lymphoproliferative Erkrankung denken. Eine renale Beteiligung, die direkt der cP zuzurechnen wäre, kommt nur selten vor (202). Eine Amyloidose ist eine seltene Komplikation bei langem Bestehen der Erkrankung und kann ein Nierenversagen verursachen. Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist ebenfalls eine seltene Manifestation bei Patienten mit einer disseminierten Vaskulitis.

1.1.5. Klinischer Verlauf

Der Verlauf bei cP ist sehr variabel und nicht vorhersagbar. Spontane Remissionen und Exacerbationen sind charakteristisch; Remissionen kommen häufiger in der Frühphase der Erkrankung vor. Bei vielen Patienten, bei denen bereits in der Frühphase eine cP diagnostiziert wurde, entwickelt sich dann eine andere Erkrankung oder es kommt zu einer vollständigen Remission, was eine falsche Diagnose nahelegt. Annähernd 10-20 % der Patienten zeigen entweder eine Remission oder einen milden, intermittierenden Verlauf der Erkrankung, die wenig, wenn überhaupt, an ärztlicher Aufmerksamkeit erfordert. Andererseits entwickelt sich bei 10 % der Patienten eine progressive destruktive Erkrankung. Die meisten dieser Patienten zeigen eine Reaktion auf eine aggressive Therapie; einige wenige jedoch, wahrscheinlich weniger als 3 %, sind schließlich ans Bett gefesselt. Die Mehrzahl der Patienten liegt zwischen diesen Gruppen. Das Auftreten von hohen Titern, von Rheumafaktoren, multiplen Rheumaknoten und einer Vaskulitis be-

deuten eine schlechte Prognose. Ein milder, intermittierender Krankheitsverlauf über Jahre hinweg verändert sich gewöhnlicherweise nicht (099, 172, 308).

1.1.6. Laborbefunde (066, 292)

Eine normozytäre, normochrome oder hypochrome (hypoproliferative) Anämie ist häufig im akuten Stadium anzutreffen. Der Serum-Eisenspiegel und die totale Eisenbindungskapazität sind niedrig. Die ineffektive Erythropoese, wie sie auch bei anderen chronischen Entzündungserkrankungen gesehen wird, ist teilweise als eine Freisetzungsblokade von Eisen aus dem retikulo-endothelialen System anzusehen. Eine Eisensubstitution als Therapie ist wertlos, außer bei solchen Fällen, wo zusätzlich ein Blutverlust vorliegt und wo kein anfärbbares Eisen im Knochenmark gefunden werden kann. Selten findet sich eine Coombs-positive hämolytische Anämie.

Eine Myeloleukozytose kann vorkommen. Wenige Patienten haben eine Neutropenie und eine milde Thrombozytopenie. Eine Eosinophilie von 5 % und mehr kann beobachtet werden, besonders bei Patienten mit extraartikulären Manifestationen, wie Vaskulitis, Pleuroperikarditis, pulmonarer Fibrose und subkutanen Knoten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist gewöhnlich erhöht und kann als Index für die Krankheitsaktivität Verwendung finden (008).

In der Protein-Elektrophorese zeigen sich oft ein reduziertes Albumin, mäßig erhöhte Gammaglobuline und erhöhte alpha-2-Globuline (240). Bei der Bestimmung der Immunglobuline kann sich ein

erhöhter Spiegel an IgG, IgM oder IgA zeigen. Diese Befunde sind jedoch nicht beweisend.

Ein Rheumafaktor ist bei der Mehrzahl der cP-Patienten positiv. Bei den derzeit verwendeten Methoden mißt man den IgM-Rheumafaktor. Methoden zur Bestimmung von IgG- und IgA-Rheumafaktoren werden noch erforscht (266, 285, 307, 367).

Patienten mit einer Vielzahl nicht-rheumatischer Erkrankungen, die gewöhnlich durch eine chronische Entzündung mit einer persistierenden antigenen Stimulation charakterisiert sind, haben gleichfalls einen positiven Rheumafaktor (385, 397). Dazu gehören andere Bindegewebserkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Polymyositis, Sklerodermie) und infektiöse Erkrankungen (Tuberkulose, Lepra, Syphilis, subakute bakterielle Endokarditis, bakterielle Bronchitis, parasitäre Infektionen, virale Hepatitis, infektiöse Mononukleose, Influenza). Positive Resultate werden auch bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose, Pneumokoniose, Sarkoidose, hypergammaglobulinämischer Purpura, verschiedenen Kryoglobulinämien, chronisch aktiver Hepatitis und Zirrhose, Lymphomen, nach Nierenverpflanzungen und wiederholten Bluttransfusionen gefunden. Ein gelegentlicher monoklonaler IgM-Anstieg (Waldenströmsche Makroglobulinämie) kann eine Rheumafaktor-Aktivität anzeigen. Ein Rheumafaktor kann transitorisch im Serum nach extensiver prophylaktischer Immunisierung auftreten. Populationsstudien von gesunden Personen zeigen eine zunehmende Prävalenz des Rheumafaktors mit dem Alter. Bei Personen unter 60 Jahren werden positive Resultate in weniger als 4 %, bei Personen über 60 Jahren in bis zu 40 % gesehen. Der Titer des Rheumafaktors ist bei älteren Patienten jedoch niedriger.

Der Rheumafaktor zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle gleich oder im ersten Jahr der Erkrankung. Der Titer des Rheumafaktors korreliert nur schwach mit der Erkrankungsaktivität - deshalb ist die mehrfache Messung des Rheumafaktors kaum von diagnostischem Wert. Patienten mit hohem Titer jedoch haben eine Tendenz zu schwereren Formen der chronischen Polyarthrititis und einer schlechteren Prognose (060) als seronegative oder schwach positive Patienten. Positive Rheumafaktoren werden beinahe immer bei Patienten mit Rheumaknoten oder Vaskulitis gefunden. Ein positiver Rheumafaktor ist nicht beweisend für die Diagnose "Chronische Polyarthrititis". Nur das Gesamtbild mit den klinischen Symptomen kann eine Diagnose begründen.

Antinukleäre Antikörper werden in 20 - 60 % bei Polyarthritikern gefunden, Antikörpertiter mit einer Spezifität für native DNA sind gewöhnlich gering; Titer von Antikörpern gegen einsträngige oder denaturierte DNA können erhöht sein. Das Serum-Komplement ist gewöhnlich normal oder erniedrigt. Geringgradig reduzierte Spiegel sind bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis berichtet worden.

Die synoviale Flüssigkeit ist durch eine Vermehrung von weißen Blutzellen meist trübe. Die Leukozytenzahlen, vorwiegend Neutrophile, betragen 10.000 bis 50.000/mm³. Die Synovialflüssigkeit kann aufgrund der Anwesenheit von Fibrinogen spontan gerinnen. Dieses Fibrinogengerinnsel darf nicht mit dem Muzingerinnsel verwechselt werden, welches durch Zentrifugieren mit 1 % Essigsäure gebildet werden kann. Die Viskosität der rheumatischen Synovialflüssigkeit ist vermindert und die Muzingerinnsel sind aufgrund der geringeren Polymeranzahl der Hyaluronsäure gering. Zytoplasmatische Einschlüsse in den PMN-Zellen, die phagozytierte

Immunkomplexe enthalten, sind nicht spezifisch für die cP. Besonders bei Patienten mit positivem Rheumafaktor finden sich eine erniedrigte hämolytische Aktivität sowie eine erniedrigte Komplement-Komponente, wie C3 und C4 in der Synovialis (290, 291, 375, 377), bezogen auf die Gesamtproteinkonzentration in der Synovialis. Die Synovialglukose ist erniedrigt, möglicherweise durch einen verminderten Transport durch die Membranen oder eine gesteigerte Utilisation durch die Entzündungszellen.

Radiologisch finden sich im Frühstadium nur eine Weichteilschwellung und eine milde juxtaartikuläre Osteoporose. Später erscheinen knöcherne Erosionen, initial ganz gering, am Gelenkrand - dies besonders an den kleinen Gelenken der Hände und an den processus styloideus ulnae et radii. Eine Gelenkspaltverschmälerung findet sich bei Knorpeldestruktionen. Bei fortgeschrittener Erkrankung entwickeln sich eine Destruktion des subchondralen Knochens und eine diffuse Osteoporose. Wenn der zervikale Anteil der Wirbelsäule beteiligt ist, sollten Flexions- und Extensionsaufnahmen zur Überprüfung einer atlanto-axialen Subluxation angefertigt werden.

1.1.7. Diagnose

Die Diagnose einer cP wird gewöhnlich bei Patienten mit einer symmetrischen Arthritis der kleinen Gelenke, Rheumaknoten, charakteristischen radiologischen Auffälligkeiten und einem positiven Rheumafaktor gestellt (018, 284). In der Prodromalphase der cP finden sich oft nur eine allgemeine Abgeschlagenheit und vage Arthralgien ohne Arthritiszeichen. Bei nicht sicherer Diagnose

sollte der Verlauf der Erkrankung bis zu einer möglichen Objektivierung verfolgt werden. Vor der Festlegung auf die Diagnose cP sollte man andere mögliche Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung ausschließen.

1.1.8. Behandlung der chronischen Polyarthrit

Ziel der Therapie ist es, die Funktionsfähigkeit der Gelenke des Patienten zu erhalten (330). Mit Hilfe von Medikamenten wird versucht, die Entzündung zu supprimieren und eine Remission der Erkrankung zu bewirken. Die Medikamente, die normalerweise in der Behandlung der cP eingesetzt werden, werden als symptomatische (antiinflammatorische) und immunsuppressive (zytotoxische) Medikamente klassifiziert.

Die symptomatischen Medikamente erleichtern Symptome und Beschwerden der Entzündung, ändern aber nichts am natürlichen Verlauf der cP. Die Wirkung erfolgt über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese und ist damit sowohl antiinflammatorisch als auch analgetisch. Zu diesen Medikamenten gehören die Acetylsalicylsäure, die nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamente (NSAID) sowie die Glukokortikosteroide. Intraartikuläre Steroidinjektionen sind gelegentlich zur Suppression der Gelenkentzündung bei mono- bzw. oligoartikulärem Befall nützlich.

Remissionsinduzierende Medikamente (Basistherapeutika) erhalten Patienten mit einer eindeutigen cP und persistierender aktiver Synovitis, in der Absicht, eine komplette oder partielle Remissionsinduktion zu bewirken. Diese Medikamente sind oft schon im

Frühstadium der cP nötig, bevor permanente Gelenkschäden eintreten. Sie werden häufig mit symptomatischen Therapeutika kombiniert. Die remissionsinduzierenden Agenzien sind Goldsalze, d-Penicillamin und Antimalaria-Mittel (188, 310, 311).

Bei der Mehrzahl der Patienten kann Gold die Aktivität der Erkrankung reduzieren (116, 254). Die zwei gebräuchlichsten Goldsalze sind Natriumaurothiomalat und Aurothioglucose. Sie werden intramuskulär appliziert. Erst nach einer Dosis von insgesamt 400 bis 500 mg macht sich ein Effekt der Goldtherapie bemerkbar (301). Falls keine Besserung der Erkrankung nach einer Gesamtdosis von 1000 mg eintritt, sollte das Medikament abgesetzt werden. Bei günstigem Einfluß auf den Krankheitsverlauf kann das Intervall zwischen den Injektionen allmählich verlängert werden, bis eine Erhaltungsphase erreicht wird, in der sich der Zustand der Patienten weiterhin bessert bzw. die Remission anhält. Die Erhaltungstherapie muß meist über mehrere Jahre durchgeführt werden. Erst nach langjährigem Sistieren von aktiven Krankheitszeichen ist eine Beendigung der Erhaltungstherapie ratsam (120, 262, 315).

Die häufigsten toxischen Wirkungen einer Goldtherapie sind Dermatitis und Stomatitis. Der Ausschlag geht häufig mit Juckreiz und einer Eosinophilie einher (081). Die Hauterscheinungen können in vielen Variationen papulosquamösen Läsionen ähneln. Die mukokutanen Läsionen sind reversibel, wenn die Goldtherapie abgesetzt wird. Die frühe Diagnose eines Goldexanthems ist wichtig, da eine Fortsetzung der Goldtherapie zu einer generalisierten exfoliativen Dermatitis führen kann. Ein milder Ausschlag sollte lokal mit

Steroiden behandelt werden. Schwere Dermatitisen erfordern eine systemische Steroidtherapie (139).

Toxische Nebenwirkungen von Gold können sich in einer membranösen Glomerulonephritis zeigen (314), erste Zeichen sind meist Proteinurie (358) bzw. Hämaturie. Selten kommt es zu nephrotischem Syndrom und Nierenversagen. Histologisch bestehen die renalen Läsionen aus einer typischen membranösen Glomerulonephritis mit subepithelialen Ablagerungen von Immunkomplexen (351). Knochenmarksschädigungen auf Gold zeigen sich als aplastische Anämie, Agranulozytose und/oder Thrombozytopenie (092) mit schwerwiegender Knochenmarksdepression (213). Toxische Reaktionen auf Gold sind bei Patienten mit den HLA-Antigenen BLa-B 8 und HLA-Drw 3 gehäuft berichtet worden (250, 390).

Eine oral applizierbare Goldverbindung ist seit kurzen erhältlich (113). Die Wirksamkeit der oralen Form ist derjenigen der intramuskulären Form vergleichbar (302). Auch die toxischen Manifestationen sind denen der parenteralen Goldsalze ähnlich (195). Bei beiden Applikationsarten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung des Patienten obligat. Der Patient sollte wöchentlich auf Haut- und Mundläsionen untersucht werden. Alle zwei Wochen sollten Differentialblutbild und Urinanalysen durchgeführt werden. Falls Hautausschlag, Proteinurie oder Leukopenie vorkommen sollten, muß das Gold unverzüglich abgesetzt werden.

D-Penicillamin ist in seiner therapeutischen Effektivität mit Goldsalzen vergleichbar. Um unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, wird das Medikament in allmählich ansteigender Dosierung gegeben. Toxische Effekte zeigen sich als Hautausschläge, Schwindel, Ageusie, Nephropathie mit Proteinurie und nephrotischem

Syndrom, Fieber und Knochenmarkssuppressionen. Verschiedene Autoimmunsyndrome wurden bei d-Penicillamintherapie beschrieben, wie Goodpasture-Syndrom, Myasthenia gravis, Pemphigus, Polymyositis und Lupus erythematoses. Geringgradige Hautausschläge und Pruritus können gewöhnlich durch die Administration eines Antihistaminikums kontrolliert werden. Geschmacksverminderung kommt häufig vor und kann mehrere Monate dauern, jedoch kehrt die Geschmacksperezeption auch während einer fortgesetzten Therapie wieder zurück. Die anderen toxischen Effekte bedingen eine Beendigung der d-Penicillamintherapie.

In kontrollierten Studien sind sowohl Chloroquin als auch Hydroxychloroquin als effektiv beurteilt worden (012, 020, 047, 061, 063, 067, 118, 119, 126, 144, 150, 157, 208, 239, 249, 264, 271, 298). Die empfohlene tägliche Dosis von Chloroquin beträgt 250 mg, von Hydroxychloroquin 400 mg. Eine Reaktion ist gewöhnlicherweise nicht vor vier bis sechs Wochen zu sehen und vier Monate nach Beginn der Therapie kann bei fehlender positiver Beeinflussung des Krankheitsbildes das Medikament als ineffektiv angesehen werden. Sind eine Remission oder eine maximale Besserung eingetreten, kann die Dosis reduziert werden. Bei einem erneuten Schub sollte wiederum die volle Dosis gegeben werden. Der Langzeitgebrauch dieses Medikamentes ist durch das Risiko einer Erblindung durch eine irreversible retinale Degeneration gekennzeichnet (043, 054, 106, 161, 163, 164, 242, 288, 297). Dieser toxische Effekt kommt bei Hydroxychloroquin weniger häufig vor (180, 210, 214). Das Risiko kann durch richtige Dosierung (209) und regelmäßige Augenkontrollen minimalisiert werden (287). Augen und Augenhintergrund sollten vor Beginn der Therapie durch

einen Ophthalmologen sorgfältig untersucht (303) und dann halbjährlich bzw. wenn Symptome auftreten, sofort kontrolliert werden. Der Patient sollte zum Schutz der Augen Sonnengläser tragen. Andere Komplikationen der Antimalariamittel sind eine Neuromyopathie (133), gastrointestinale Beschwerden, diverse Hautallergien, eine erhöhte Photosensibilität, Pigmentationsstörungen, Depigmentation der Haare, besonders der Augenbrauen, hämatopoetische Störungen (Leukopenie) (267, 274) und zentralnervöse Störungen mit Vertigo-Tinnitus-Psychosen (155, 175, 350, 352, 357).

Immunsuppressive Medikamente sind für Patienten reserviert, bei denen die Erkrankung trotz Basistherapie progredient ist. Die Entscheidung zu ihrem Gebrauch basiert auf der Überlegung, daß immunologische Mechanismen die Synovitis und andere Manifestationen der cP vermitteln. Die Medikamente supprimieren die primäre humorale und zelluläre Immunantwort. Bei der cP werden Cyclophosphamid, Azathioprin (101, 6-Mercaptopurin, Chlorambucil und Methotrexat verwendet. Günstige Effekte sind bei all diesen Medikamenten beschrieben worden. Die Toxizität und Nebenwirkungshäufigkeit begrenzen den Gebrauch der genannten Medikamente. Sie können eine Knochenmarksdepression mit schwerer Leukopenie, Infektionen besonders mit opportunistischen Mikroorganismen, Sterilität und ein vermehrtes Risiko für Neoplasien zeigen. Hinzu kommen noch spezifische Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente. Methotrexat ist hepatotoxisch und kann eine Zirrrose verursachen, Cyclophosphamid verursacht eine Zystitis, resultierend in Hämorrhagien und Blasenwandfibrosen, auch Haarausfall kommt häufig vor.

Eine Plasmapherese sollte nur bei Schwerstkranken mit lebensbedrohender rheumatoider Vaskulitis oder Hyperviskositätssyndrom durchgeführt werden.

Eine wichtige Rolle spielen die physikalische Therapie sowie die orthopädische Chirurgie mit prophylaktischen und reparativen Maßnahmen wie Synovektomie, Halswirbelfusionen, Freilegung von Nerveneinklemmungen und Exzision von Knoten sowie restaurativen oder rekonstruktiven Maßnahmen wie Arthrodesen und Gelenkprothesen.

1.2. Ziele der vorliegenden Untersuchung

An der Initiation und Perpetuation der entzündlichen Prozesse durch genetische und immunologische Mechanismen bestehen bei der chronischen Polyarthrititis kaum noch Zweifel. So finden sich bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis signifikant gehäuft das HLA-DR 4 Antigen sowie veränderte T-Zellfunktionen (010, 029, 035, 042, 046, 055, 076, 077, 123, 124, 215, 313, 363).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, inwieweit bestimmte immunfunktionelle und immungenetische Parameter bei Patienten mit cP und Therapieerfolg bzw. -versagen bei Basistherapie von einem Normalprobandenkollektiv und einem Polyarthritiskollektiv abweichen. Gegebenenfalls sollten Parameter aufgezeigt werden, die Patienten mit cP von der untersuchten Basistherapie ausschließen bzw. einen Therapieerfolg erwarten lassen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Lymphozyten von 234 Patienten unserer Rheumaambulanz, die entsprechend den New-York-Kriterien an einer gesicherten chronischen Polyarthrititis litten, wurden immunfunktionell (Mitogen- und Antigenstimulation, Suppressorzeliaktivität) untersucht. Die HLA-A, -B und -C Antigene wurden simultan bestimmt. Von 234 Patienten im Alter von 18 bis 76 Jahren (Altersmittelwert 47 Jahre, SD = 16,2 Jahre) waren 29 % Männer und 71 % Frauen. Zum Untersuchungszeitpunkt erhielten 79 Patienten eine krankheitsspezifische Therapie mit Medikamenten, die entsprechend der Literatur (205, 253) die Lymphozytenfunktion in vitro nicht beeinträchtigen. Die übrigen 155 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt untherapiert.

Aus diesem Rheumakollektiv wurde eine Gruppe von insgesamt 65 Patienten mit gesicherter chronischer Polyarthrititis selektiert, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Gold oder Resochin ohne Therapieerfolg behandelt wurden.

Als Erfolgskriterien galten:

1. Subjektive Besserung des Befindens des Patienten.
2. Rückgang der unspezifischen Entzündungsparameter (BKS, CRP, alpha-1-, alpha-2- und gamma-Globuline).
3. Klinische Besserung (Abnahme der Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Zunahme der Griffstärke, verlängerte Gehstrecke).

Als Therapieversager galten Patienten mit Basistherapie und keinerlei Erfolg nach vier Monaten Therapie.

Als Nebenwirkungen bzw. Abbruchkriterien galten die oben angeführten ernstesten Nebenwirkungserscheinungen der Basistherapie.

Von dieser Gruppe waren 91 % Frauen, das Alter der Patienten reichte von 18 bis 74 Jahren (Altersmittelwert 52,5 Jahre, SD = 11,9). Von dieser Gruppe wurden 29 Patienten erfolglos mit Gold behandelt. Bei 21 Patienten kam es zu Nebenwirkungen, 8 Patienten hatten weder einen Therapieerfolg, noch Nebenwirkungen. 36 Patienten wurden erfolglos mit Resochin behandelt. Bei 22 Patienten kam es zu Nebenwirkungen, 14 Patienten hatten weder einen Therapieerfolg, noch Nebenwirkungen.

Als Vergleichskollektiv dienten 98 gesunde Probanden, Blutspender im Alter von 17 bis 57 Jahren (Altersmittelwert 37,0 Jahre SD = 9,4 Jahre), davon waren 62 % Frauen und 38 % Männer. Es wurden analoge immunkinetische und -genetische Untersuchungen durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils unter sterilen Kriterien mit heparinisierten Einmalspritzen (1 ml = 5000 IE Heparin auf 100 ml Blut).

2.2 HLA-System

2.2.1. Allgemeines

Erstmals 1954 beschrieb Dausset (080) Antikörper im Serum polytransfundierter Patienten, die gegen Leukozyten einzelner Blutspender reagierten, 1958 definierte er "MAC" - heute HLA-A 2

genannt (079). Dieses System der "human leucocyte antigens", kurz HLA, kommt wahrscheinlich auf der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen des menschlichen Organismus vor und spielt eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von "Fremd" und "Selbst" durch das Immunsystem.

Heute kann man fünf verschiedene Serien von HLA-Antigenen unterscheiden. Serologisch werden HLA-A, -B und -C definiert, wobei vor allem die Entwicklung des Mikrozytotoxizitätstests durch Terasaki (346) bedeutende Fortschritte brachte. Die Antigene der D-Gruppe werden vorzugsweise durch die gemischte Lymphozytenreaktion nachgewiesen, die zuerst auf B-Zellen entdeckten Dr-Antigene (189) serologisch.

Die Loci der für das HLA-System kodierten Gene zeigt Abbildung 1:

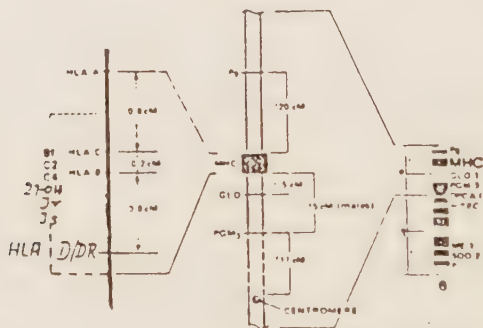


Abbildung 1: Genloci des HLA-Systems auf dem 6. Chromosom des Menschen nach Mc Kusick (216)

CM = Centi Morgan (% Rekombinationshäufigkeit)

Pg = Pepsinogen

MHC	= Major Histocomparability Complex
GLO 1	= Glyoxulase 1
PGM 3	= Phosphoglucomutase 3
Bf	= C ₃ -Proaktivator
C ₂ , C ₄	= Komplementfaktoren
Ir	= Gene für Immunantwort
Is	= Gene für Immunsuppression
21-OH	= 21-Hydroxylase

Die Vererbung des Systems erfolgt kombinant nach den Mendelschen Gesetzen.

2.2.2. Verwendete Reagenzien

- 1) Heparin-Natrium: 25.000 IE/5 ml
(B. Braun Melsungen AG)
- 2) McCoy's 5.-Medium: mit 10 % Fetal calf serum und mit L-Glutamin
(Gibco Europe, Glasgow, Scotland)
- 3) HLA-Antiseren
(Biotest Seruminstitut, Frankfurt, Behringwerke AG, Marburg)
- 4) Kaninchen-Komplement ORAX 14/15
(Behringwerke AG, Marburg)
- 5) Eosin: 5 %-ige Lösung in Aqua dest., filtriert -
Art. Nr. 1345
(Merck, Darmstadt)
- 6) Mikrotiterplatten 96 F
(Nunc Intermed, Roskilde, Dänemark)

2.2.3. Technik

HLA-A, -B und -C sind serologisch definierte Antigene. Die Ansätze werden nach dem Mikrototoxizitätstest nach Terasaki (346) durchgeführt. Dieser basiert darauf, daß die Zellmembranen der Lymphozyten, die das zu testende Antigen aufweisen, durch die in den spezifischen Antiseren enthaltenden Antikörper in Verbindung mit Komplement zerstört werden. Während Lymphozyten mit intakter Zellmembran sich mit Eosin nicht anfärben, wird der Farbstoff in lysierten Zellen sehr wohl angereichert. Färbung bedeutet somit, daß die entsprechende Probe HLA-x-positiv ist.

Untersuchungsmaterial waren 10 ml Heparinblut je Proband (0,1 ml Heparin + 9,9 ml Blut). Die aus dem peripheren Blut separierten Lymphozyten (Methode unter 2.3.3., Gewinnung der Lymphozyten) wurden in 1 ml McCoy's Medium aufgeschwemmt, anschließend gezählt und auf 4×10^6 Lymphozyten/ml Medium eingestellt (siehe 2.3.3., Lymphozytengewinnung). Für die weitere Typisierung wurden die Mikrotiterplatten benutzt. Wir beschickten für eine Blutprobe je vier Näpfe mit jeweils 1 ul eines bestimmten Antiserums zusammen mit 5 ul Paraffin - insgesamt 264 Näpfe pro Blutprobe.

Nachdem wir jedem Napf ca. 2000 bis 4000 Lymphozyten, suspendiert in 1 ul Medium, beigegeben hatten, wurden die Platten für 60 Minuten bei 20 °C inkubiert. Um den bei der Zytolyse auftretenden Komplementverbrauch auszugleichen, wurden in jeden Napf 5 ul Kaninchenkomplement gegeben. Nach weiteren 90 Minuten erfolgte die Zugabe von je 4 ul unserer Eosinlösung. 15 Minuten später wurde die Antigen-Antikörper-Reaktion gestoppt und die Zellen

wurden fixiert. Verwendet wurden dazu je 10 μ l 37 %-iges Formalin, das mit NaOH auf den pH-Wert von 7,25 eingestellt worden ist. Nach Formalinzugabe wurden die Platten mit Deckgläsern vor Verdunstung geschützt.

Nach einigen Stunden konnte die Auswertung beginnen. Gewertet wurde der Prozentsatz lysierter und daher mit Eosin angefärbter Lymphozyten, die größer als intakte Lymphozyten sind, unscharf begrenzt und dunkel verfärbt. Die gefundenen Reaktionsstärken werden in vorgedruckte Antikörperlisten eingetragen. Dabei gilt:

Reaktionsstärke 1 = 0 - 10 % zerstörter Zellen = neg. Befund

Reaktionsstärke 2 = 10 - 20 % zerstörter Zellen = neg. Befund

Reaktionsstärke 4 = 40 - 60 % zerstörter Zellen = fragl. Befund

Reaktionsstärke 6 = 60 - 80 % zerstörter Zellen = pos. Befund

Reaktionsstärke 8 = 80 - 100 % zerstörter Zellen = pos. Befund

Wenn in 4 mit vom Typ her identischen Antigen-Antikörper-Gemischen beschickten Nöpfen eine Reaktionsstärke von 6-8 stattgefunden hatte, wurde das Vorliegen des entsprechenden HLA-Antigens auf der Lymphozytenoberfläche angenommen.

2.3. Lymphozytenkinetik

2.3.1. Allgemeines

Während der letzten Jahre wurde Schritt um Schritt aufgedeckt, wie vielfältig humorale und zelluläre Immunmechanismen ineinan-

dergreifen. So wurde zuerst eine dichotome Aufteilung der Lymphozyten in Thymus-abhängige, zytotoxische und in Bursa-Äquivalent-abhängige antikörperproduzierende Lymphozyten postuliert (074, 075, 342), später konnten weitere Lymphozytensubpopulationen definiert werden:

T-Helferzellen:

An Mäusen wurde gezeigt, daß antikörperproduzierende B-Zellen nur in Gegenwart von T-Zellen adäquat auf bestimmte Antigenstimuli mit Proliferation und Differentiation antworten können (064, 227). Zu dieser Helfer-Zellpopulation gehören auch die für die DTH-Reaktion (Delayed Type Hypersensitivity) verantwortlichen T-Zellen (050), die ebenso auf Antigenstimulation reagieren. Die DTH-Reaktion ist bei Polyarthritikern stark herabgesetzt (022, 376). Zytotoxische Zellen bedürfen der Unterstützung von Helferzellen, um ihren Aufgaben gerecht zu werden (049, 051). In der MLC (mixed lymphocyte culture) sind B-Lymphozyten die primären Auslöser einer durch nicht übereinstimmende HLA-D-Antigene ausgelösten Proliferation von Responder-T-Helferzellen.

T-Suppressorzellen:

Ihre Funktion ist den Helferzellen entgegengerichtet, sie unterdrücken die Proliferation von B-Zellen in antikörperproduzierende Zellen und von T-Vorläufern in T-Effektoren (127). Mit ihnen läßt sich Immuntoleranz für ein bestimmtes Antigen auf immunkompetente Individuen übertragen, wobei diese weiter ganz normal mit Antikörperbildung auf alle anderen Antigene reagieren. Bei Patienten mit Agammaglobulinämie scheinen sie die B-Zellproliferation auf Stimulation mit Mitogenen zu supprimieren (371). In der MLC kann

diese Subpopulation die In-vitro-Proliferation von T-Helferzellen hemmen.

Schließlich können ca. 10 % der Lymphozyten keiner dieser Gruppen zugeordnet werden, man nennt sie daher Null-Lymphozyten. Sie besitzen zytotoxische Eigenschaften; aktive Null-Zellen werden Killerzellen genannt. Natural Killer Cells haben ihre besondere Aufgabe in der Elimination transformierter Zellen.

Antigene nun sind Stoffe, die aufgrund des molekularen räumlichen Aufbaues der jeweiligen Substanz (Tertiär- oder sogar Quartärstruktur!) einen spezifischen Reiz für das Immunsystem darstellen und es zur Antikörpersynthese oder zu zellulären Reaktionen stimulieren. Dagegen werden die Veränderungen, die durch Mitogene, nämlich pflanzliche Lectine oder Polysaccharide von Bakterien, induziert sind, vielfach als unspezifisch angesehen (324). Durch Exposition von Lymphozyten gegen Mitogene und Antigene wird deren Reaktionsfähigkeit getestet (292).

Im Antigenansatz kommen zur Stimulation:

mit Varidase (Streptokokkenantigen	Lymphozyten insgesamt (142, 263, 349)
mit Tetanustoxoid	T-Zellen (039)
mit Diphtherietoxoid	T- und B-Zellen (294)
mit Tuberkulin	T-Zellen (105)
mit Vaccina	T-Zellen (093)
mit Masern	T-Zellen (289)
mit Rubella	T-Zellen (317)
mit viralem AG-Cocktail	T-Zellen.

Erhöhte Lymphoblastopoese zeigen im Mitogenansatz:

mit Protein A (von Staph. aureus)	T- und O-Zellen (294)
mit Concanavalin A 258, 279, 280, 309)	v.a. T-Suppressorzellen (229,
mit Phytohämagglutinin 243)	v.a. T-Helferzellen (100, 112,
mit Pokeweed-Mitogen	B-Zellen (100)

Im Suppressorzellansatz (229, 258, 279) kann spezifisch die Suppressorzellaktivität getestet werden. Die Versuchsanordnung nutzt die Stimulierbarkeit von Suppressorzellen (B) durch Concanavalin A aus. Nachdem sie bestrahlt worden sind, kommen sie mit nicht bestrahlten Responderzellen (A) derselben Blutprobe zur Inkubation. Um diese zu stimulieren werden entweder Mitogene (M) oder bestrahlte allogene Stimulatorzellen (S) zugesetzt (b_1). Als Kontrollen fungieren jeweils sog. Bystander, die ebenso vom selben Spender stammen, bestrahlt, jedoch nicht mit Concanavalin A vorbehandelt sind (a_1). Die Ergebnisse müssen noch um die Leerwerte (b_2 , a_2) korrigiert werden. Eine anschauliche Darstellung gibt Abbildung 2:

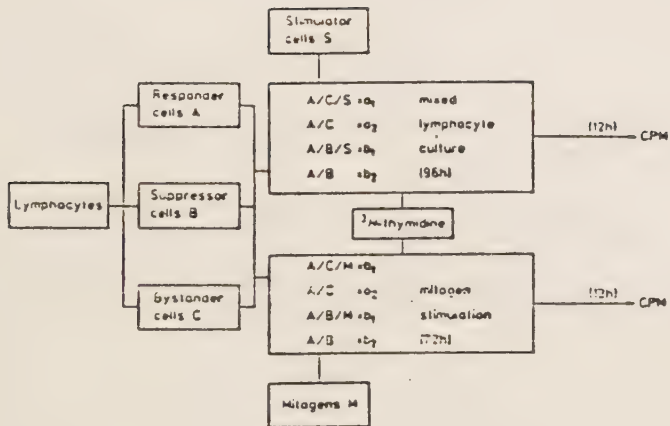


Abbildung 2: Suppressorzelltest nach Eckstein, Mempel, Hein und Bolte (103). Erklärung siehe Text.

Weitere Angaben erfolgen im Abschnitt Suppressorzellansatz (2.3.4.2.).

2.3.2. Verwendete Reagenzien

- 1) Heparin-Natrium: 25.000 IE/5 ml
(B. Braun Melsungen AG)
- 2) Ficoll-Isopaque-Lösung ($d = 1,077$)
(Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden)
- 3) Phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS): (pH 7,2)
(Apotheke der Klin. Universitätsanstalten München)
- 4) Kulturmedium RPMI 1640: mit 25 mM HEPES-Puffer
(Gibco Europe, Glasgow, Scotland)
- 5) Penicilline-Streptomycin-Solution: (10.000 units/ml)
(Gibco Europe, Glasgow, Scotland)
- 6) L-Glutamin (200 mM)
(Gibco Europe, Glasgow, Scotland)
- 7) Humanes AB-Serum
(BRK, Blutspendezentrale München)
- 8) Mikrotiterplatten: (60 x 10 ul)
(Nunc Intermed, Roskilde, Dänemark)
- 9) Protein A: (Prot. A)
(Sigma Chemie München)
- 10) Concanavalin A: (Con A)
(Sigma Chemie, München)
- 11) Phytohämagglutinin: (PHA)
(Wellcome, Dartford, England)
- 12) Pokeweed-Mitogen: (PWM)
(Gibco Europe, Glasgow, Scotland)
- 13) Varidase: 125.000 IE Fibrinolytikum
(Lederle, Wolfratshausen)

- 14) Tetanustoxoid: (2600 LF/ml)
(Behringwerke AG, Marburg)
- 15) Diphtherietoxoid: (2290 LF/ml)
(Behringwerke AG, Marburg)
- 16) Tuberkulin GT 1: (1 IE/0,1 ml)
- 17) Tuberkulin GT 10: (10 IE/0,1 ml)
(Behringwerke AG, Marburg)
- 18) Vaccina-Antigen:
(Behringwerke AG, Marburg)
- 19) Masern-Antigen für die KBR: OTIO 04/05
(Behringwerke AG, Marburg)
- 20) Röteln-Antigen für die KBR: ORBI 04/05
(Behringwerke AG, Marburg)
- 21) Antigen-Cocktail: (O.P. - Nr. 13)
(Behringwerke AG, Marburg)
- 22) 3H Thymidine-solution:
(Amersham international, Amersham, England)
- 23) Szintillationsmischung: (6 g PPO, 10 mg POPOP, 1 L Toluol)
(Carl Roth KG, Karlsruhe)
- 24) Zählfläschchen für die Flüssigszintillation:
(Zinsser Analytic, Frankfurt)

2.3.3. Gewinnung der Lymphozyten

Untersuchungsmaterial waren 100 ml steriles Heparinblut pro Proband. Es kam die Methode nach Boyum (034) zur Anwendung: In 50 ml Zentrifugenröhrchen wurden 1/3 Ficoll-Isopaque mit 2/3 Blut überschichtet und 20 Minuten bei 2000 U/min. bei Zimmertemperatur

zentrifugiert. Die über den Dichtegradienten gewonnene Suspension mononuklearer Zellen - sie setzen sich als Ring zwischen Ficoll-Isopaque und Serum ab - wurde in Zentrifugenröhrchen gesammelt, im Verhältnis 2:1 mit phosphatgepufferter NaCl-Lösung versetzt und nochmals 10 Minuten bei Zimmertemperatur mit einer Drehzahl von 1500 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, die Zellen wurden wieder in PBS aufgeschwemmt und der Waschvorgang wurde noch zweimal wiederholt.

Schließlich wurden die Zellen in RPMI-1640-Kulturmedium mit HEPES-Puffer supplementiert mit 1 % Penicillin-Streptomycin, 1 % L-Glutamin und 20 % humanem AB-Serum aufgeschwemmt. Das Lymphozyten-/Monozyten-Verhältnis dieser Suspension betrug bei allen untersuchten Probanden näherungsweise 4:1.

Zunächst mußte festgestellt werden, wieviele Lymphozyten sich in der Suspension befanden. Dazu verdünnten wir 1 Teil Lymphozytensuspension (0,5 Teilstriche auf der benutzten Leukozytenpipette) mit 21 Teilen 1 %-iger Essigsäure (Flüssigkeitsstand auf Teilstrich 11 der Pipette). Nachdem die Pipette drei Minuten auf dem elektrischen Rüttler geschüttelt wurde, verwarfen wir die unteren 0,5 Einheiten des Inhaltes, der hier immer noch im wesentlichen nur aus Essigsäure bestand. Somit erhielten wir eine 20-fache Verdünnung. Dann brachten wir von der in der Leukozytenpipette befindlichen Flüssigkeit jeweils einen Tropfen auf die beiden freien Enden des mittleren Balkens einer vorbereiteten Neubauer-Zählkammer und ermittelten am Mikroskop im Dunkelfeld mit einem 40er Objektiv unter Benutzung einer Zähluhr die Lymphozytenzahl.

Bei der Zähltechnik in der Neubauerkammer verfahren wir wie folgt:

Wir gingen meanderartige durch die Felderflächen der Kammer und zählten die Lymphozyten in vier Felderflächen aus, und zwar jeweils in zwei einander diagonal gegenüberliegenden Felderflächen auf beiden Seiten des horizontalen Mittelbalkens. Aus diesen Zahlen errechneten wir den Mittelwert. Da eine Felderfläche ein Volumen von $0,1 \text{ mm}^3$ hat, läßt sich die Lymphozytenzahl für 1 mm^3 oder 1 ml ($= 10^3 \text{ mm}^3$) leicht errechnen. In der unverdünnten Suspension befindet sich dann rückgerechnet eine 20-fach höhere Lymphozytenkonzentration. Allgemein gilt also für die Errechnung der Lymphozytenzahl in 1 ml Lymphozytenkonzentration aus der in der Neubauerkammer ermittelten Lymphozytenzahl folgende mathematische Formel:

$$\begin{aligned} & \text{Lymphozytenzahl in } 0,1 \text{ mm}^3 \times 10 (= 1 \text{ mm}^3) \\ & \times 20 (= \text{Verdünnung}) \times 1000 (= 1 \text{ cm}^3) \\ & = \text{Lymphozytenzahl in } 1 \text{ ml Lymphozytenkonzentrat} \end{aligned}$$

Die benötigte Lymphozytenzahl (20×10^6) konnte also nun leicht aus der Suspension entnommen und mit Kulturmedium auf 10 ml gestreckt werden.

2.3.4. Kulturverfahren

2.3.4.1. Mitogen- und Antigenkulturen

Die 14 verschiedenen Mitogene und Antigene und jeweils eine Nullkontrolle werden auf Mikrotiterplatten getestet. Da jeder Ansatz sechsfach erstellt wurde, waren insgesamt also $16 \times 6 = 96$ Plattennäpfe mit je 0,1 Mio. Lymphozyten zu beschicken. Für die somit benötigte Zellenzahl von 9,6 Mio. wurde unsere Zellsuspension nochmals mit Kulturmedium verdünnt und auf 10 Mio./10 ml eingestellt. Jeder Napf erhielt 100 μ l Medium (entsprechend 0,1 Mio. Lymphozyten), je sechs Näpfe wurden gegen die folgenden Endkonzentrationen der verschiedenen Mitogene getestet:

Protein A	12,5 μ g
Concanavalin A	25 μ g
Concanavalin A	12,5 μ g
Pokeweed Mitogen (PWM)	2,5 μ g
Phytohämagglutinin (PHA)	1 μ g

außerdem gegen die Endverdünnungen der vom Hersteller angegebenen Stammlösungen mehrerer bakterieller Antigene:

Varidase	2 μ g
Tetanustoxoid	2,5 μ g
Diphtherietoxoid	2,5 μ g
Tuberkulin GT 1	1 μ g
Tuberkulin GT 10	0,5 μ g

und viraler Antigene:

Masernantigen	0,5 ug
Vaccinaantigen	0,5 ug
Rötelnantigen	16 ug
AG-Cocktail	2,75 ug

Die Platten wurden mit selbstklebender Plastikfolie verschlossen, Mitogenansätze kamen für drei Tage, Antigenansätze für sechs Tage bei 37 °C in einen Brutschrank, der eine feuchte 5 %-ige CO₂-Atmosphäre aufrechterhielt.

2.3.4.2. Suppressorzellansatz

Zum Verständnis des Testansatzes für Suppressorzellen ist Abbildung 3 hilfreich. Es wurde eine Lymphozytensuspension in Kulturmedium mit einer Konzentration von 10 Mio. Zellen/ml (10-fach höher als im Antigen-/Mitogen-Ansatz!) eingestellt. Die Induktion von Suppressorzellaktivität erfolgte durch Zugabe von 150 mg Concanavalin A zu 1 ml Zellsuspension, die Menge der Flüssigkeit wurde mit Kulturmedium auf 2,5 ml gestreckt. Somit waren 4 Mio. Zellen/ml im Ansatz enthalten. Bis zum Versuchsbeginn wurden die Suppressorzellen für 48 Stunden in einer feuchten, 37 °C warmen CO₂-Atmosphäre inkubiert.

Die zur Konstanthaltung der Zellzahl in den Kontrollansätzen benötigten Bystanderzellen wurden nicht mit Concanavalin A inkubiert, außerdem sofort auf eine Konzentration von 2 Mio. Zel-

len/ml eingestellt, die als Responderzellen vorgesehenen Lymphozyten waren bis zum Versuchsbeginn unter flüssigem Stickstoff gelagert. Zur Stimulation der Responderzellen verfügten wir über einen ebenfalls tiefgefrorenen Lymphozytenpool von fünf gesunden, nicht verwandten, HLA-D-differenten Spendern, außerdem fanden die Mitogene Protein A, PWM und PHA in den bereits angegebenen Konzentrationen Verwendung. Im folgenden arbeiten wir nach einer Modifikation des Assays (102, 103, 280, 309).

Nach zwei Tagen wurde die Suppressorzellaktivität getestet. Dazu tauten wir Responderzellen- und Stimulatorzellen-Pool auf Eis auf, die halbaufgetauten Zellen wurden in Röhrchen gegeben, diese wurden mit AB-Serum aufgefüllt. Die Bystanderzellen zentrifugierten wir einmal ab und stellten sie mit dem Kulturmedium auf 0,5 Mio. Zellen/ml ein, ebenso die mit Concanavalin A behandelten Zeilen, nur daß diese dreimal mit PBS gewaschen wurden, und die Zellen des Pools. Zur Hemmung der Proliferationsaktivitäten von Suppressor-, Bystander- und Stimulatorzellen setzten wir diese der Strahlung einer Cs-137-Quelle (Wählichsmiller, Markdorf/Bodensee) von 40 Gy aus. Nun war sichergestellt, daß wir von Bystander- und Stimulatorzellen keinen Einbau von 3H-Thymidin zu messen bekommen würden, während der durch die Bestrahlung nicht gänzlich zu verhindernde 3H-Thymidin-Einbau durch Concanavalin A-aktivierte Suppressorzellen durch Einführung der Kontrolle Responder-/Suppressorzellen (b_2) ohne Stimulation weitgehend eliminiert wird (s. 2.4. Statistische Methoden). Dies vermeidet falsch negative Resultate (102).

In der gemischten Lymphozytenkultur stimulierten wir auf Mikrotiterplatten in je 200 μ l Kulturmedium 5×10^4 Responderzellen durch 5×10^4 Stimulatorzellen in Gegenwart von 5×10^4 Suppressorzellen (b_1) oder Bystanderzellen (a_1), indem wir Responderzellen mit Bystanderzellen bzw. Suppressorzellen mischten und 200 μ l dieser Zellsuspension mit 100 μ l der Stimulatorzellsuspension oder als Kontrolle mit Kulturmedium (a_2 , b_2) in je einen Napf gaben. Die Ansätze verblieben 6 Tage bei 37 °C in einer feuchten CO₂-Atmosphäre (Abbildung 3).

In separaten Experimenten wurden 5×10^4 Responderzellen in Gegenwart von 50.000 Suppressorzellen (b_1) oder Bystanderzellen (a_1) durch die Mitogene Protein A, Concanavalin A, PWM und PHA in den gegebenen Konzentrationen drei Tage stimuliert. Auch hier wurden Kontrollen gegen das Medium mitgeführt (b_2 , a_2). Alle Ansätze erfolgten sechsfach.

2.3.5. Markierungsverfahren

Die Quantifizierung der Blastenbildung geschah durch Messung des Einbaues von radioaktivem Thymidin. Die Ernte der Mitogenkulturen erfolgte am dritten Tag, somit die Zugabe von 3H Thymidin (20 μ l pro Napf entsprechen 2 μ Ci) 48 Stunden nach Kulturansatz. Die Ernte der Antigenkulturen und der MLCs wurde am sechsten Tag nach Kulturansatz durchgeführt, die 3H Thymidin-Zugabe entsprechend am fünften Tag.

2.3.6. Ernte- und Szintillationsverfahren

Zur Vereinheitlichung der Versuchsanordnung wurden die Platten am dritten bzw. sechsten Tag bei -80°C eingefroren und nach dem Auftauen zu einem späteren Termin geerntet. Dazu sammelten wir die Kulturzellen mit der "Erntemaschine" nach Hartzmann und Bach und brachten sie auf Glasfaserfilter. Für jede Kulturplattenreihe mit 12 Näpfen sollten dabei 200 ml Wasser verwendet werden. Die Glasfaserfilter wurden auf einer heizbaren Platte getrocknet und anschließend in Zählbehälter gebracht. Nach Zugabe von 5 ml Szintillationsflüssigkeit (Toluol) verschraubten wir diese Behälter locker und brachten sie entsprechend dem Ernteschema in einen Beta-Counter, der die in die gebildeten Blasten eingebaute Radioaktivität in cpm mißt. Von den im Counter gefundenen sechs zusammengehörigen Werten berechneten wir das arithmetische Mittel in cpm. Anhand der Blastenbildung konnte dann die Immunitätslage des Probanden bezüglich seiner lymphatischen Zellen beurteilt werden.

2.4. Statistische Methoden

Diese Mittelwerte (counts per minute = cpm) benutzten wir zur Berechnung des prozentualen Suppressionsgrades der Responderzellblastopoese durch Concanavalin A-aktivierte Lymphozyten in den Suppressorzellansätzen entsprechend der Formel (vgl. auch Abbildung 3).

$$\text{Suppression (\%)} = 1 - (b_1 - b_2) / (a_1 - a_2) \times 100$$

Wir sind von der Überlegung ausgegangen, daß eine biologische Funktion wie die Suppressorzellaktivität kein negatives Vorzeichen haben kann. Deshalb wurden rechnerisch negative Suppressionswerte gleich 0 % gesetzt (102, 103).

Die Daten von Antigen-, Mitogen- und Suppressorzellansatz wurden im T-Test für unverbundene Stichproben bei ungleicher Varianz getestet. Der Test dient dazu, festzustellen, ob sich die Mittelwerte der Grundgesamtheiten zweier Stichproben signifikant unterscheiden (325). Geringere Signifikanz bedeutet höhere Irrtumswahrscheinlichkeit und Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art und 2. Art.

Die Anteile bestimmter HLA-x-Phänotypen wurden in Prozent der Grundgesamtheit angegeben. Das relative Risiko (rR) eines Probanden mit einem Phänotyp HLA-x, an einem mit diesem Phänotyp assoziierten Leiden zu erkranken, errechnet sich nach folgender Formel (135):

$$rR = \frac{n \text{ HLA-x-pos. Patienten} \times n \text{ HLA-x-neg. Normalprobanden}}{n \text{ HLA-x-pos. Normalprobanden} \times n \text{ HLA-x-neg. Patienten}}$$

Das relative Risiko kann hier als Maß für die Stärke der Assoziation von HLA-Typ und Krankheit angesehen werden. Ab einem rR 2 ist es sinnvoll, von biologischer Signifikanz zu sprechen. Ist der Wert für das rR 1, so besteht in diesem Fall eine negative Assoziation.

3. Ergebnisse

3.1. Chronische Polyarthritits, Gesamtkollektiv

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:
Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen
Normalprobanden-Kollektiv und cP-Gesamtkollektiv bei folgenden
Parametern:

Suppressorzellaktivität Protein A

Suppressorzellaktivität PWM

Suppressorzellaktivität PHA

Mitogen Con A 25 µg

Mitogen Con A 12,5 µg

Mitogen PHA

Varidase

Diphtherietoxoid

Vaccinaantigen

Dagegen sind auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) folgende Parameter
signifikant:

Tuberkulin GT 1	$p < 0,0125$
-----------------	--------------

Tuberkulin GT 10	$p < 0,05$
------------------	------------

Rubellaantigen	$p < 0,025$
----------------	-------------

Antigen-Cocktail	$p < 0,05$
------------------	------------

Statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$; 1 %-Niveau)
ergaben sich bei:

Mitogen PWM	$p < 0,0025$
Tetanustoxoid	$p < 0,005$

Statistisch höchstsignifikante Unterschiede ($p = 0,001$; 1 %-Niveau) fanden sich bei:

Suppressorzellaktivität MLC	$p < 0,0005$
Mitogen Protein A	$p < 0,0005$
Masernantigen	$p < 0,0005$

Von unseren 234 Patienten mit gesicherter chronischer Polyarthrititis wurde bei 171 das HLA-System bezüglich A-, B- und C-Loci bestimmt. Aufgrund dieser Ergebnisse ist es möglich, für Individuen die Stärke einzelner HLA-Assoziationen mit der cP zu bestimmen, indem man für jedes in Frage kommende HLA-Gen das relative Risiko (rR) berechnet. Dieses besagt, um wieviel die statistische Wahrscheinlichkeit bei einem Individuum mit einem bestimmten HLA-Antigen größer ist, an chronischer Polyarthrititis zu erkranken, als dies bei Individuen der Fall wäre, die das entsprechende HLA-Antigen nicht besitzen. Das relative Risiko kann als Maß für die biologische Signifikanz angesehen werden. Es errechnet sich nach der Formel:

$$rR = a \cdot b' / b \cdot a'$$

Dabei bedeuten:

a : Anzahl der HLA-x positiven Patienten

a' : Anzahl der HLA-x negativen Patienten

b : Anzahl der HLA-x positiven Normalprobanden

b' : Anzahl der HLA-x negativen Normalprobanden

Wir haben unsere Ergebnisse in Tabellen zusammengestellt, in denen die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen HLA-Gene für die Normalprobanden und das CP-Gesamtkollektiv sowie das sich daraus ergebende relative Risiko gegenübergestellt sind:

Tab. 1: HLA-A - System

HLA-A	Kontrollgruppe (n = 100)	cP-Gruppe (n = 171)	rR
A 1	26 %	27,5 %	1,08
A 2	44 %	52,0 %	1,38
A 3	31 %	22,2 %	0,64
A 9	19 %	20,5 %	1,10
A 10	8 %	7,0 %	0,87
A 11	11 %	9,9 %	0,89
A 28	5 %	5,3 %	1,06
A 29	8 %	5,3 %	0,64
Aw 30 + 31	4 %	3,5 %	0,87

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, steigt bei keinem HLA-A Gen der Wert des relativen Risikos über 2 an.

Tab. 2: HLA-B - System

HLA-B	Kontrollgruppe (n = 100)	cP-Gruppe (n = 171)	rR
B 5	14 %	9,9 %	0,68
B 7	27 %	19,9 %	0,67
B 8	14 %	23,4 %	1,88
B 12	23 %	16,4 %	0,66
B 13	6 %	2,9 %	0,47
B 14	6 %	4,7 %	0,77
B 15	9 %	14,6 %	1,73
Bw 16	9 %	11,7 %	1,34
B 17	5 %	3,5 %	0,69
B 18	7 %	5,8 %	0,82
B 21	1 %	2,3 %	2,33
Bw 22	3 %	2,9 %	0,97
B 27	3 %	13,5 %	5,05
Bw 35	20 %	14,6 %	0,68
B 37	4 %	2,9 %	0,72
B 40	15 %	15,8 %	1,06
B 53	1 %	0 %	0

Aus Tabelle 2 kann man entnehmen, daß HLA-B 21 positive Individuen ein 2,3 mal, HLA-B 27 positive Individuen sogar ein 5 mal höheres relatives Risiko haben, an chronischer Polyarthrit zu erkranken.

Tab. 3: HLA-C - System

HLA-C	Kontrollgruppe (n = 100)	cP-Gruppe (n = 171)	rR
Cw 1	1 %	2,9 %	2,96
Cw 2	4 %	13,5 %	3,75
Cw 3	13 %	15,8 %	1,26
Cw 4	19 %	10,5 %	0,50
Cw 5	3 %	2,9 %	0,97
Cw 6	3 %	0,6 %	0,20
Cw 7	3 %	0 %	0

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß HLA-Cw 1 positive Individuen ein 2,96 mal, HLA-Cw 2 positive Individuen ein 3,75 mal höheres relatives Risiko haben, an chronischer Polyarthritits zu erkranken.

3.2. Chronische Polyarthritits - Goldtherapie

3.2.1. Patienten ohne Therapieerfolg und ohne Nebenwirkungen

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen dem Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Goldtherapierten Patienten und dem Normalprobanden-Kollektiv bei folgenden Parametern:

Suppressorzellaktivität Protein A
 Suppressorzellaktivität Con A 25 µg
 Suppressorzellaktivität Con A 12,5 µg
 Suppressorzellaktivität PWM
 Suppressorzellaktivität PHA
 Suppressorzellaktivität MLC
 Mitogen Protein A
 Mitogen Con A 25 µg
 Mitogen Con A 12,5 µg
 Mitogen PWM
 Mitogen PHA
 Varidase
 Diphtherietoxoid
 Tuberkulin GT 1
 Tuberkulin GT 10
 Vaccinaantigen
 Masernantigen
 Rubellaantigen
 Antigen-Cocktail

Auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) und auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,01$)
 fiel kein Parameter auf.

Statistisch höchstsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,001$) fanden sich bei:

Tetanustoxoid $p < 0,0005$

(siehe Abb. 10)

Das HLA-System konnte bezüglich der A-, B- und C-Loci bei 4 Patienten bestimmt werden. Die einzelnen HLA-Gene kamen dabei in folgender Häufigkeit vor, wobei in den Tabellen vergleichend die Werte des Normalprobanden-Kollektivs (n = 100), die Werte des Kollektivs der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 4) sowie der Wert des relativen Risikos (rR) gegenübergestellt sind:

Tab. 4: HLA-A - System

HLA-A	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 4)	rR
A 1	26 %	25 %	0,95
A 2	44 %	50 %	1,27
A 3	31 %	50 %	2,23
A 9	19 %	25 %	1,42
A 10	8 %	0 %	0
A 11	11 %	25 %	2,70
A 28	5 %	0 %	0
A 29	8 %	25 %	3,83
Aw 30 + 31	4 %	0 %	0

Tab. 5: HLA-B - System

HLA-B	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 4)	rR
B 5	14 %	0 %	0
B 7	27 %	0 %	0
B 8	14 %	0 %	0
B 12	23 %	25 %	1,12
B 13	6 %	0 %	0
B 14	6 %	0 %	0
B 15	9 %	0 %	0
Bw 16	9 %	25 %	3,37
B 17	5 %	0 %	0
B 18	7 %	0 %	0
B 21	1 %	0 %	0
Bw 22	3 %	0 %	0
B 27	3 %	0 %	0
Bw 35	20 %	50 %	4,00
B 37	4 %	25 %	8,00
B 40	15 %	25 %	5,66
B 53	1 %	0 %	0

Tab. 6: HLA-C - System

HLA-C	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 4)	rR
Cw 1	1 %	0 %	0
Cw 2	4 %	0 %	0
Cw 3	13 %	25 %	2,23
Cw 4	19 %	0 %	0
Cw 5	3 %	0 %	0
Cw 6	3 %	0 %	0
Cw 7	3 %	0 %	0

Wie aus Tabellen 4, 5 und 6 ersichtlich ist, ist die relative Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen auf eine Goldtherapie reagiert, beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-A 3	2,23 mal höher
HLA-A 11	2,70 mal höher
HLA-A 29	3,83 mal höher
HLA-Bw 16	3,37 mal höher
HLA-B 27	8,00 mal höher
HLA-Bw 35	4,00 mal höher
HLA-B 40	5,66 mal höher
HLA-Cw 3	2,23 mal höher

3.2.2. Patienten ohne Therapieerfolg und mit Nebenwirkungen

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen dem Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten und dem Normalprobanden-Kollektiv bei folgenden Parametern:

Suppressorzellaktivität Protein A

Suppressorzellaktivität Con A 12,5 µg

Suppressorzellaktivität PHA

Mitogen Protein A

Mitogen Con A 25 µg

Mitogen PWM

Mitogen PHA

Varidase

Diphtherietoxoid

Tuberkulin GT 1

Tuberkulin GT 10

Vaccinaantigen

Masernantigen

Rubellaantigen

Auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) fielen folgende Parameter auf:

Suppressorzellaktivität Con A 25 µg	$p < 0,05$
Suppressorzellaktivität PWM	$p < 0,025$
Mitogen Con A 12,5 µg	$p < 0,05$
Antigen-Cocktail	$p < 0,05$

(siehe Abb. 4, 6, 16 und 17)

Statistisch hochsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,01$) ergaben sich bei:

Suppressorzellaktivität MLC	$p < 0,005$
Tetanustoxoid	$p < 0,005$

(siehe Abb. 7 und 10)

Statistisch höchstsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,001$) fanden sich bei keinem der Parameter.

Das HLA-System konnte bezüglich der A-, B- und C-Loci bei 16 Patienten bestimmt werden. Die einzelnen HLA-Gene kamen dabei in folgender Häufigkeit vor, wobei in den Tabellen vergleichend die Werte des Normalprobanden-Kollektivs ($n = 100$), die Werte des Kollektivs der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten ($n = 16$) sowie der Wert des relativen Risikos (rR) gegenübergestellt sind:

Tab. 7: HLA-A - System

HLA-A	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 16)	rR
A 1	26 %	25 %	0,95
A 2	44 %	56,3 %	1,64
A 3	31 %	18,8 %	0,51
A 9	19 %	31,3 %	1,94
A 10	8 %	18,8 %	2,65
A 11	11 %	0 %	0
A 28	5 %	12,5 %	2,71
A 29	8 %	6,3 %	0,77
Aw 30 + 31	4 %	6,3 %	1,60

Tab. 8: HLA-B - System

HLA-B	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 16)	rR
B 5	14 %	18,8 %	1,42
B 7	27 %	6,3 %	0,18
B 8	14 %	31,3 %	2,79
B 12	23 %	31,3 %	1,52
B 13	6 %	0 %	0
B 14	6 %	0 %	0
B 15	9 %	37,5 %	6,07
Bw 16	9 %	12,5 %	1,44
B 17	5 %	0 %	0
B 18	7 %	12,5 %	1,90
B 21	1 %	0 %	0
Bw 22	3 %	0 %	0
B 27	3 %	6,3 %	2,16
Bw 35	20 %	6,3 %	0,27
B 37	4 %	12,5 %	3,43
B 40	15 %	18,8 %	1,31
B 53	1 %	0 %	0

Tab. 9: HLA-C - System

HLA-C	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten (n = 16)	rR
Cw 1	1 %	6,3 %	6,60
Cw 2	4 %	12,5 %	3,43
Cw 3	13 %	18,8 %	1,54
Cw 4	19 %	12,5 %	0,61
Cw 5	3 %	6,3 %	2,16
Cw 6	3 %	0 %	0
Cw 7	3 %	0 %	0

Wie aus den Tabellen 7, 8 und 9 ersichtlich ist, ist die relative Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen auf eine Goldtherapie reagiert, beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-A 10	2,65 mal höher
HLA-A 28	2,71 mal höher
HLA-B 8	2,79 mal höher
HLA-B 15	6,07 mal höher
HLA-B 27	2,16 mal höher
HLA-B 37	3,43 mal höher
HLA-Cw 1	6,60 mal höher
HLA-Cw 2	3,43 mal höher
HLA-Cw 5	2,16 mal höher

3.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 10 zeigt noch einmal unsere immunologischen Parameter in einer Synopse. Dabei werden nur statistisch signifikante Unterschiede hervorgehoben. In Reihe 1 stehen die Werte, die im cP-Gesamtkollektiv erhöht (†) bzw. erniedrigt (†) waren im Vergleich zum Normalkollektiv. Reihe 2 erfaßt Unterschiede beim Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten gegen das Normalkollektiv und Reihe 3 erfaßt Unterschiede beim Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten gegen das Normalkollektiv.

Ein Pfeil steht für die statistische Auffälligkeit auf dem 5 %-Niveau, zwei Pfeile zeigen eine Auffälligkeit auf dem 1 %-Niveau an und drei Pfeile stehen bei einer Auffälligkeit auf dem 1 %-Niveau.

Tab. 10: Zusammenfassung

Immunologische Parameter	cP-Gesamt- Kollektiv gegen Normal- Kollektiv (n = 63)	Kollektiv der erfolgreich und ohne Nebenwir- kungen mit Gold therapierten Patienten gegen Normalkollektiv (n = 16)	Kollektiv erfolgreich und mit Nebenwir- kungen mit Gold therapierten Patienten gegen Normalkollektiv (n = 23)
SZA Protein A	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Con A 25 µg	↓	n. sig.	↓
SZA Con A 12,5 µg	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SZA PWM	n. sig.	n. sig.	↓
SZA PHA	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SZA MLC	↓↓↓	n. sig.	↓↓
Mitogen Protein A	↑↑↑	n. sig.	n. sig.
Mitogen Con A 25 µg	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Mit. Con A 12,5 µg	n. sig.	n. sig.	↓
Mitogen PWM	↑↑	n. sig.	n. sig.
Mitogen PHA	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Varidase	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Tetanustoxoid	↓↓	↓↓↓	↓↓
Diphtherietoxoid	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Tuberkulin GT 1	↑	n. sig.	n. sig.
Tuberkulin GT 10	↑	n. sig.	n. sig.
Vaccinaantigen	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Masernantigen	↑↑↑	n. sig.	n. sig.
Rubellaantigen	↑	n. sig.	n. sig.
Antigen-Cocktail	↓	n. sig.	↓

3.3 Chronische Polyarthrits - Resochintherapie

3.3.1. Patienten ohne Therapieerfolg und ohne Nebenwirkungen

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen dem Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten und dem Normalprobanden-Kollektiv bei folgenden Parametern:

Suppressorzellaktivität Protein A

Suppressorzellaktivität Con A 12,5 µg

Suppressorzellaktivität PWM

Suppressorzellaktivität PHA

Mitogen Protein A

Mitogen Con A 25 µg

Mitogen Con A 12,5 µg

Mitogen PWM

Mitogen PHA

Varidase

Diphtherietoxoid

Tuberkulin GT 1

Masernantigen

Rubellaantigen

Auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) fielen folgende Parameter auf:

Suppressorzellaktivität MLC $p < 0,05$

Tuberkulin GT 10 $p < 0,05$

(siehe Abb. 7 und 12)

Statistisch hochsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,01$) ergaben sich bei:

Vaccinaantigen	$p < 0,01$
----------------	------------

(siehe Abb. 13)

Statistisch höchstsignifikante Unterschiede auf dem 1 ‰-Niveau ($p < 0,001$) fanden sich bei:

Suppressorzellaktivität Con A 25 µg	$p < 0,0005$
Tetanustoxoid	$p < 0,0005$
Antigen-Cocktail	$p < 0,0005$

(siehe Abb. 4, 10 und 16)

Das HLA-System konnte bezüglich der A-, B- und C-Loci bei 19 Patienten bestimmt werden. Die einzelnen HLA-Gene kamen dabei in folgender Häufigkeit vor, wobei in den Tabellen vergleichend die Werte des Normalprobanden-Kollektivs ($n = 100$), die Werte des Kollektivs der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten ($n = 19$) sowie der Wert des relativen Risikos (rR) gegenübergestellt sind.

Tab. 11: HLA-A - System

HLA-A	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 19)	rR
A 1	26 %	21,1 %	0,76
A 2	44 %	52,6 %	1,41
A 3	31 %	10,5 %	0,26
A 9	19 %	15,8 %	0,80
A 10	8 %	15,8 %	2,16
A 11	11 %	15,8 %	1,52
A 28	5 %	0 %	0
A 29	8 %	21,1 %	3,07
Aw 30 + 31	4 %	5,3 %	1,33

Tab. 12: HLA-B - System

HLA-B	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 19)	rR
B 5	14 %	10,5 %	2,19
B 7	27 %	21,1 %	0,72
B 8	14 %	10,5 %	0,72
B 12	23 %	15,8 %	0,63
B 13	6 %	5,3 %	0,87
B 14	6 %	10,5 %	1,84
B 15	9 %	10,5 %	1,19
Bw 16	9 %	10,5 %	1,19
B 17	5 %	5,3 %	1,06
B 18	7 %	10,5 %	1,56
B 21	1 %	0 %	0
Bw 22	3 %	5,3 %	1,80
B 27	3 %	5,3 %	1,80
Bw 35	20 %	21,1 %	1,07
B 37	4 %	5,3 %	1,33
B 40	15 %	31,6 %	2,62
B 53	1 5	0 %	0

Tab. 13: HLA-C - System

HLA-C	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 19)	rR
Cw 1	1 %	0 %	0
Cw 2	4 %	10,5 %	2,82
Cw 3	13 %	21,1 %	1,78
Cw 4	19 %	10,5 %	0,50
Cw 5	3 %	0 %	0
Cw 6	3 %	0 %	0
Cw 7	3 %	0 %	0

Wie aus den Tabellen 11, 12 und 13 ersichtlich ist, ist die relative Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen auf eine Resochintherapie reagiert, beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-A 10	2,16 mal höher
HLA-A 29	3,07 mal höher
HLA-B 5	2,19 mal höher
HLA-B 40	2,62 mal höher
HLA-Cw 2	2,82 mal höher

3.3.2. Patienten ohne Therapieerfolg und mit Nebenwirkungen

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Keine statistisch signifikanten Unterschiede finden sich zwischen dem Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten und dem Normalprobanden-Kollektiv bei folgenden Parametern:

Suppressorzellaktivität Con A 25 μ g

Suppressorzellaktivität Con A 12,5 μ g

Suppressorzellaktivität PWM

Suppressorzellaktivität PHA

Mitogen Con A 25 μ g

Mitogen Con A 12,5 μ g

Mitogen PHA

Varidase

Diphtherietoxoid

Tuberkulin GT 1

Tuberkulin GT 10

Vaccinaantigen

Masernantigen

Rubellaantigen

Antigen-Cocktail

Auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) fielen folgende Parameter auf:

Mitogen Protein A

$p < 0,05$

Mitogen PWM

$p < 0,025$

(siehe Abb. 8 und 9)

Statistisch hochsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,01$) ergaben sich bei keinem der Parameter.

Statistisch höchstsignifikante Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,001$) fanden sich bei:

Suppressorzellaktivität Protein A

$p < 0,0005$

Suppressorzellaktivität MLC

$p < 0,0005$

Tetanustoxoid

$p < 0,0005$

(siehe Abb. 3, 7 und 10)

Das HLA-System konnte bezüglich der A-, B- und C-Loci bei 11 Patienten bestimmt werden. Die einzelnen HLA-Gene kamen dabei in folgender Häufigkeit vor, wobei in den Tabellen vergleichend die Werte des Normalprobanden-Kollektivs ($n = 100$), die Werte des Kollektivs der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten ($n = 11$) sowie der Wert des relativen Risikos (rR) gegenübergestellt sind:

Tab. 14: HLA-A - System

HLA-A	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 11)	rR
A 1	26 %	9,1 %	0,26
A 2	44 %	36,4 %	0,73
A 3	31 %	18,2 %	0,49
A 9	19 %	27,3 %	1,60
A 10	8 %	9,1 %	1,15
A 11	11 %	9,1 %	0,81
A 28	5 %	9,1 %	1,90
A 29	8 %	9,1 %	1,15
Aw 30 + 31	4 %	0 %	0

Tab. 15: HLA-B - System

HLA-B	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 11)	rR
B 5	14 %	0 %	0
B 7	27 %	18,2 %	0,60
B 8	14 %	18,2 %	1,37
B 12	23 %	9,1 %	0,33
B 13	6 %	9,1 %	1,57
B 14	6 %	18,2 %	3,48
B 15	9 %	0 %	0
Bw 16	9 %	18,2 %	2,25
B 17	5 %	0 %	0
B 18	7 %	0 %	0
B 21	1 %	9,1 %	9,9
Bw 22	3 %	0 %	0
B 27	3 %	45,5 %	26,94
Bw 35	20 %	18,2 %	0,89
B 37	4 %	0 %	0
B 40	15 %	18,2 %	1,26
B 53	1 %	0 %	0

Tab. 16: HLA-C - System

HLA-C	Kontrollgruppe (n = 100)	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten (n = 11)	rR
Cw 1	1 %	9,1 %	9,90
Cw 2	4 %	18,2 %	5,33
Cw 3	13 %	9,1 %	0,67
Cw 4	19 %	18,2 %	0,95
Cw 5	3 %	9,1 %	3,23
Cw 6	3 %	0 %	0
Cw 7	3 %	0 %	0

Wie aus den Tabellen 14, 15 und 16 ersichtlich ist, ist die relative Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen auf eine Resochintherapie reagiert, beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-B 14	3,48 mal höher
HLA-Bw 16	2,25 mal höher
HLA-B 21	9,90 mal höher
HLA-B 27	26,94 mal höher
HLA-Cw 1	9,90 mal höher
HLA-Cw 2	5,33 mal höher
HLA-Cw 5	3,23 mal höher

3.3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 17 zeigt noch einmal unsere immunologischen Parameter in einer Synopse. Dabei werden nur statistisch signifikante Unterschiede hervorgehoben. In Reihe 1 stehen die Werte, die im cP-Gesamtkollektiv erhöht (+) bzw. erniedrigt (↓) waren im Vergleich zum Normalkollektiv. Reihe 2 erfaßt Unterschiede beim Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegen das Normalkollektiv und Reihe 3 erfaßt Unterschiede beim Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegen das Normalkollektiv.

Ein Pfeil steht für die statistische Auffälligkeit auf dem 5 %-Niveau, zwei Pfeile zeigen eine Auffälligkeit auf dem 1 %-Niveau an und drei Pfeile stehen bei einer Auffälligkeit auf dem 1 %-Niveau.

Tab. 17: Zusammenfassung

Immunologische Parameter	cP-Gesamt- Kollektiv gegen Normal- Kollektiv	Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwir- kungen mit Resochin thera- pierten Patienten gegen Normalkollektiv	Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwir- kungen mit Resochin thera- pierten Patienten gegen Normalkollektiv
SZA Protein A	n. sig.	n. sig.	+++
SZA Con A 25 µg	↓	+++	n. sig.
SZA Con A 12,5 µg	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SZA PWM	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SZA PHA	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SZA MLC	+++	↓	+++
Mitogen Pro- tein A	+++	n. sig.	↑
Mitogen Con A 25 µg	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Mit. Con A 12,5 µg	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Mitogen PWM	↑↑	n. sig.	↑
Mitogen PHA	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Varidase	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Tetanustoxoid	↑↑	+++	+++
Diphtherietoxoid	n. sig.	n. sig.	n. sig.
Tuberkulin GT 1	↑	n. sig.	n. sig.
Tuberkulin GT 10	↑	↓	n. sig.
Vaccinaantige	n. sig.	↑↑	n. sig.
Masernantigen	+++	n. sig.	n. sig.
Rubellaantigen	↑	n. sig.	n. sig.
Antigen-Cocktail	↓	+++	n. sig.

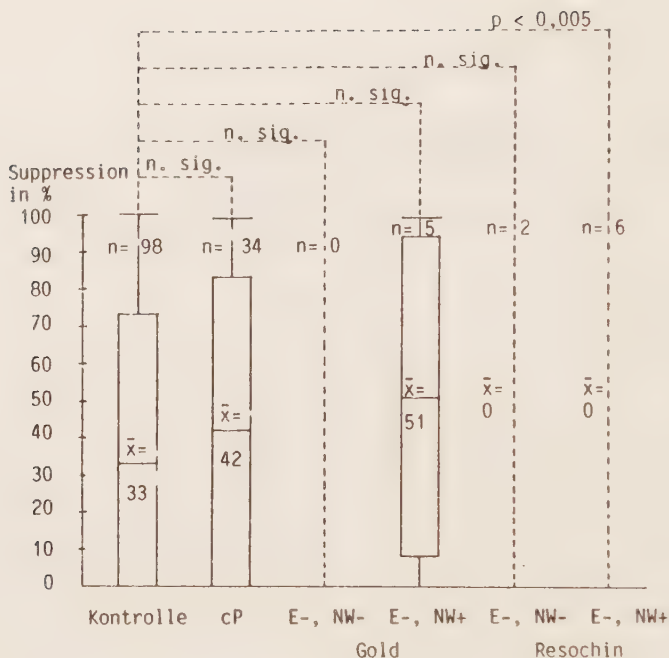


Abb. 3: Suppressorzellaktivität Protein A

Die Suppressorzellaktivität war beim Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv höchstsignifikant erniedrigt. Das cP-Gesamtkollektiv sowie die Kollektive der ohne Erfolg mit Nebenwirkungen, der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, sowie das Kollektiv der erfolglos ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten wiesen gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

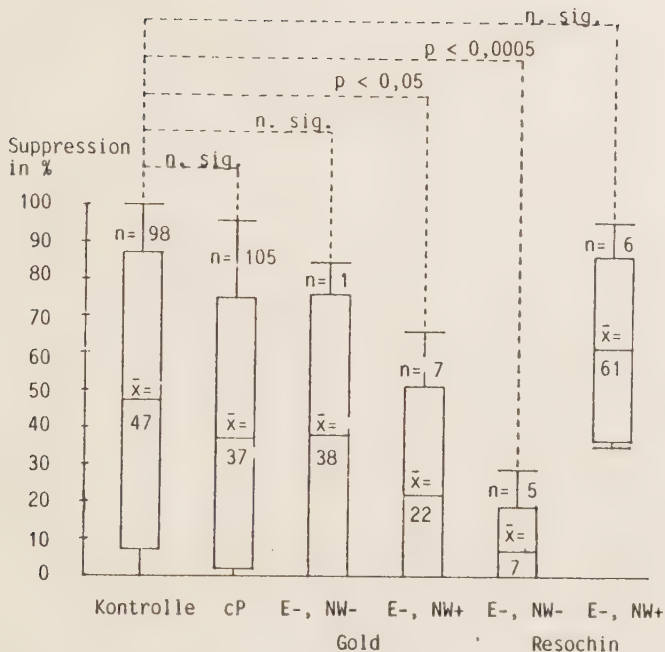


Abb. 4: Suppressorzellaktivität Concanavalin A 25 ug

Die Suppressorzellaktivität war bei dem Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, sowie bei dem Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv statistisch signifikant bzw. hochsignifikant erniedrigt. Das Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, das Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten sowie das cP-Gesamtkollektiv wiesen gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

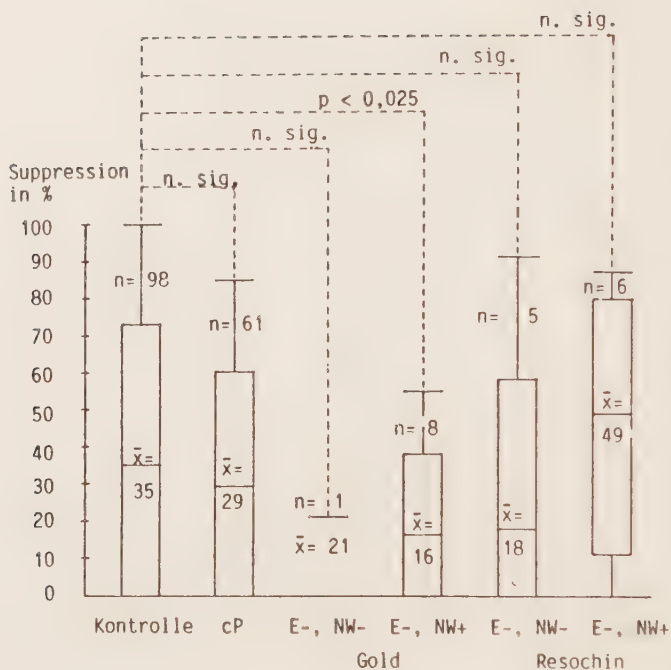


Abb. 5: Suppressorzellaktivität Pokeweed Mitogen

Die Suppressorzellaktivität war beim Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erniedrigt. Das cP-Gesamtkollektiv, das Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, sowie die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten wiesen gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

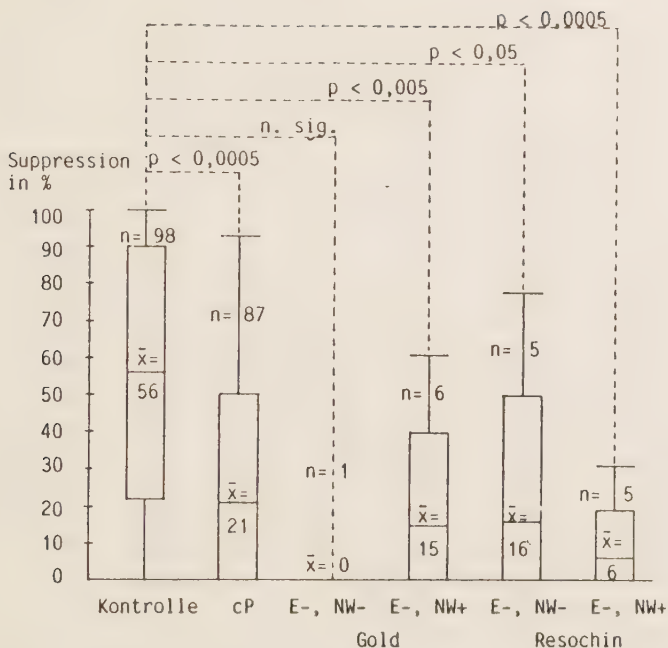


Abb. 6: Suppressorzellaktivität Mixed lymphocyte culture

Die Suppressorzellaktivität war bei dem cP-Gesamtkollektiv, sowie bei den Kollektiven der erfolglos mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, den Kollektiven der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv statistisch höchstsignifikant erniedrigt. Das Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten wies gegenüber dem Normalkollektiv keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

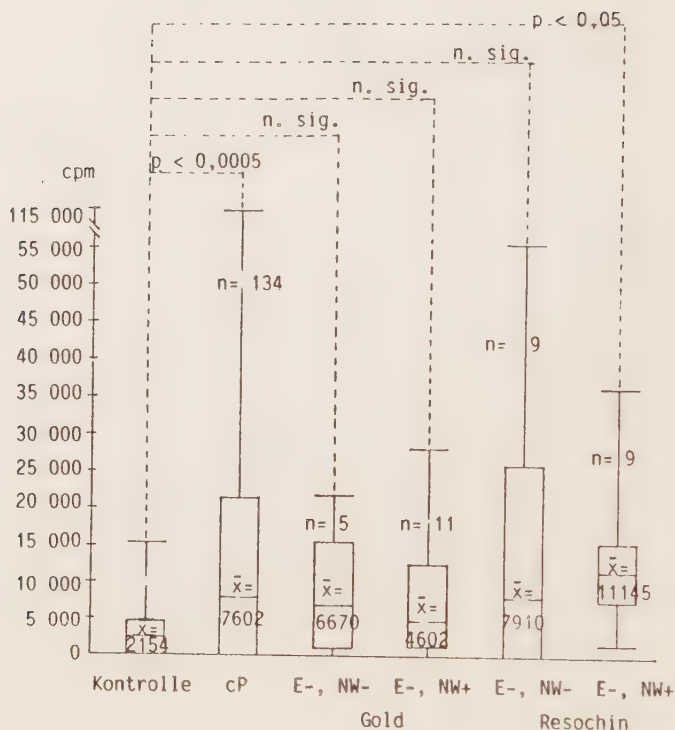


Abb. 7: Mitogen Protein A

Die Lymphopoese auf Stimulation mit Mitogen Protein A war beim cP-Gesamtkollektiv und beim Kollektiv der erfolglos mit Nebenwirkungen mit Resochin behandelten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv hochsignifikant erhöht. Die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold behandelten Patienten, sowie der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin behandelten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

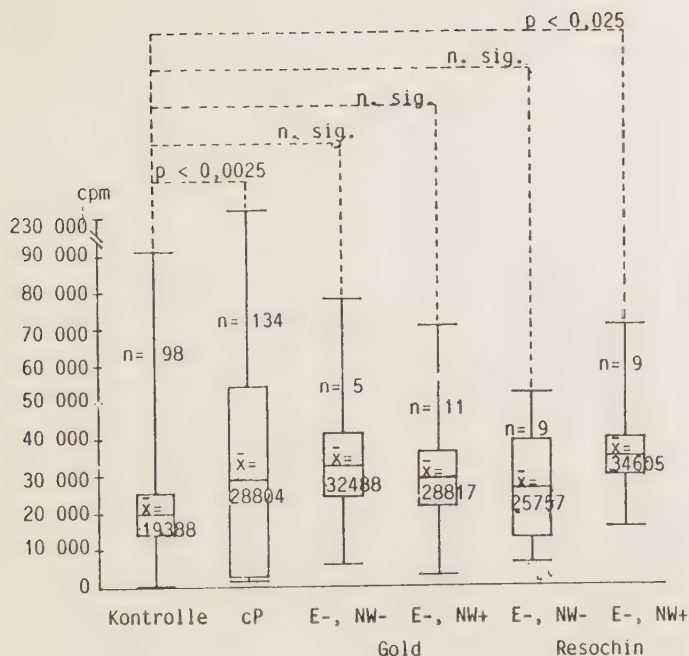


Abb. 8: Mitogen Pokeweed-Mitogen

Die Lymphopoese auf Stimulation mit Mitogen PWM war beim cP-Gesamtkollektiv und beim Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Resochin behandelten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht. Das Kollektiv der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten, sowie das Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin behandelten Patienten wiesen gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

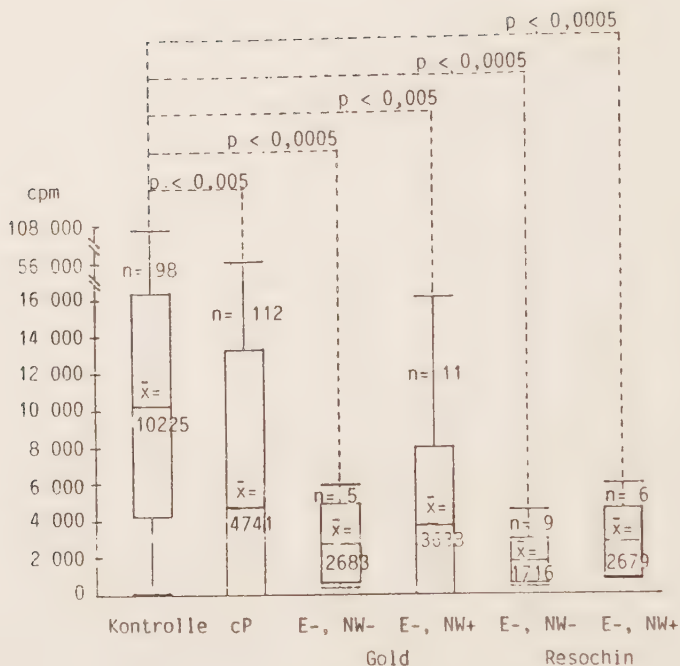


Abb. 9: Tetanustoxoid

Die Lymphoblastopoese auf Stimulation mit Tetanustoxoid war beim cP-Gesamtkollektiv, bei den Kollektiven der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Resochin und bei den erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold behandelten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv höchstsignifikant bzw. hochsignifikant erniedrigt.

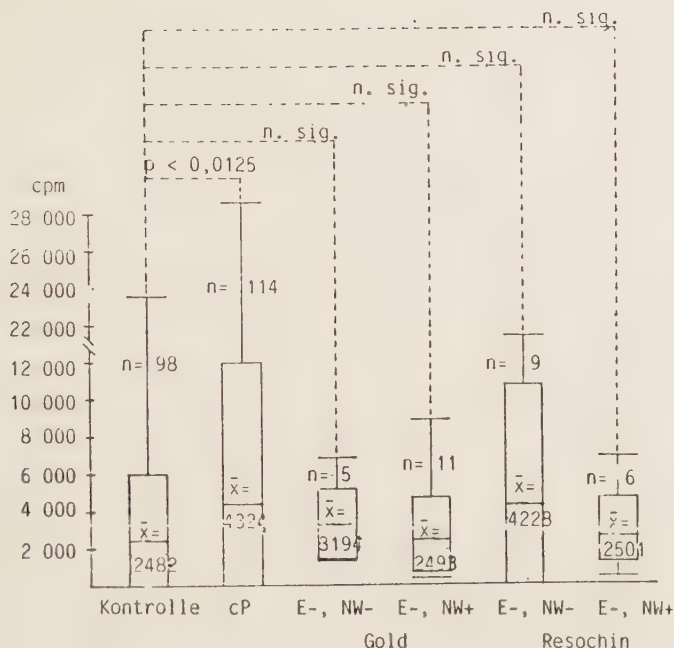


Abb. 10: Tuberkulin GT 1

Die Lymphopoesis auf Stimulation mit Tuberkulin GT 1 war beim cP-Gesamtkollektiv gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht. Die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold bzw. mit Resochin therapierten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

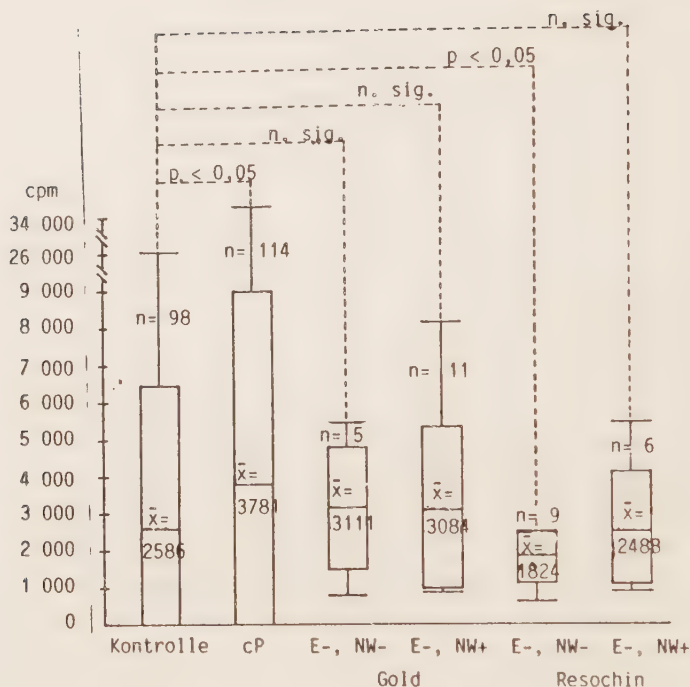


Abb. 11: Tuberkulin GT 10

Die Lymphoblastopoese auf Stimulation mit Tuberkulin GT 10 war beim cP-Gesamtkollektiv gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht, bei dem Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erniedrigt. Die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold und das Kollektiv der erfolglos mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten wiesen gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

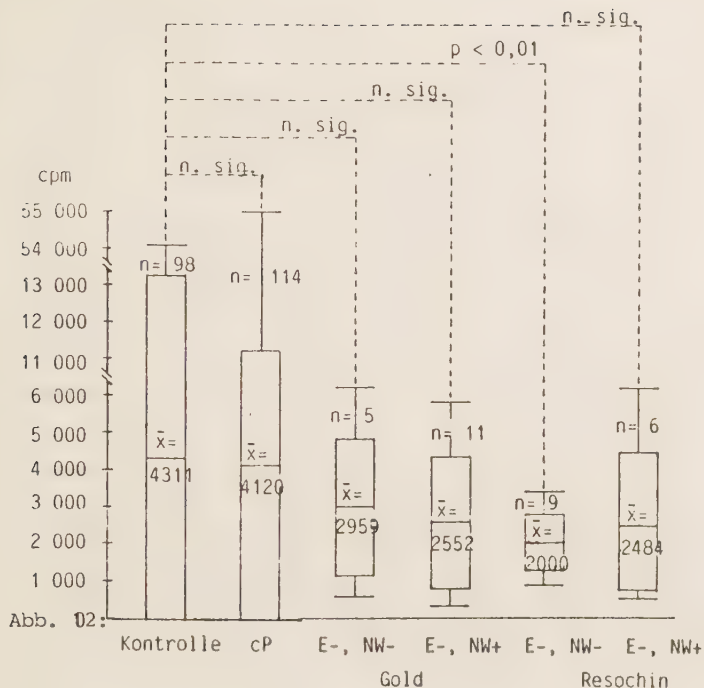


Abb. 12: Vaccinaantigen

Die Lymphoblastopoese auf Stimulation mit Vaccinaantigen war bei dem Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erniedrigt. Das cP-Gesamtkollektiv, sowie die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten und der erfolglos mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

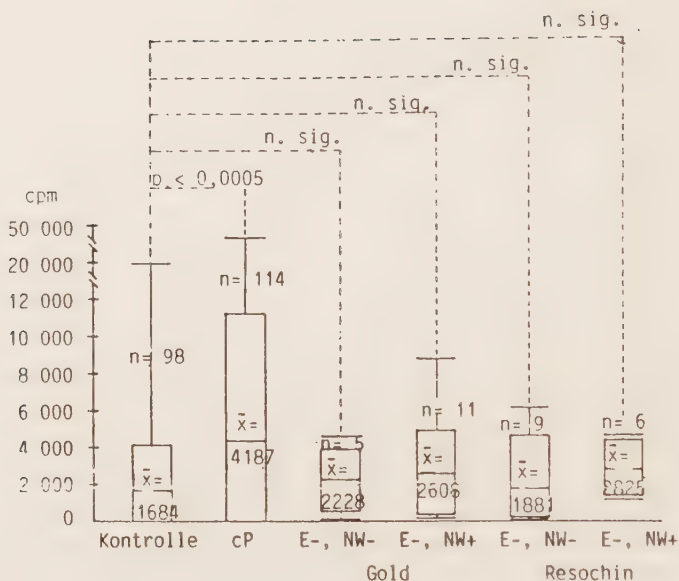


Abb. 13: Masern-Antigen

Die Lymphoblastopoese auf Stimulation mit Masern-Antigen war beim cP-Gesamtkollektiv gegenüber dem Normalkollektiv statistisch höchstsignifikant erhöht. Die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold bzw. Resochin therapierten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

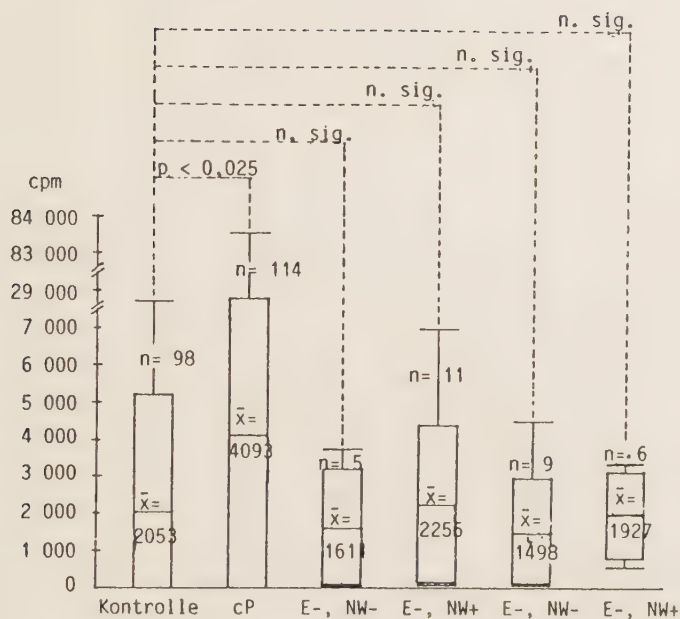


Abb. 14: Rubella-Antigen

Die Lymphoblastopoese auf Stimulation mit Rubella-Antigen war beim cP-Gesamtkollektiv gegenüber dem Normalkollektiv statistisch signifikant erhöht. Die Kollektive der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Gold bzw. Resochin behandelten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

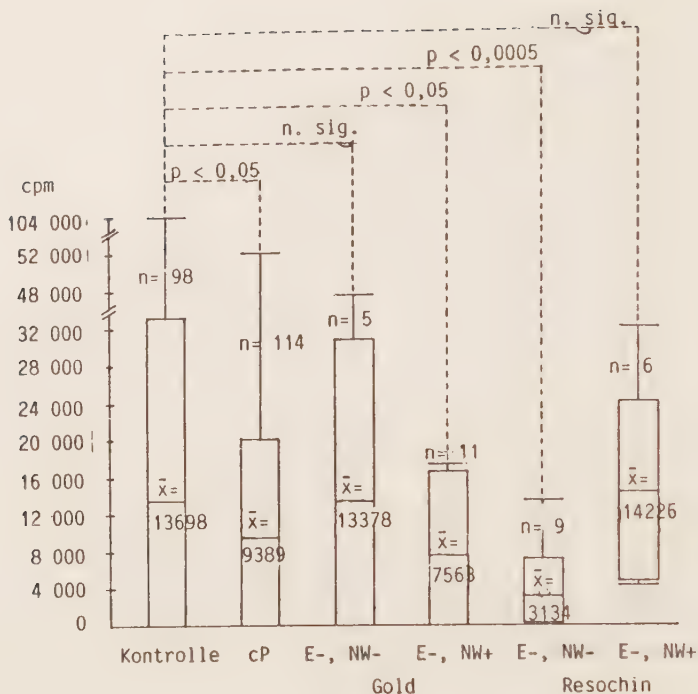


Abb. 15: Antigen-Cocktail

Die Lymphblastopoese auf Stimulation mit Antigen-Cocktail war beim cP-Gesamtkollektiv sowie bei dem Kollektiv der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten signifikant erniedrigt, bei dem Kollektiv der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten gegenüber dem Normalkollektiv höchstsignifikant erniedrigt. Die Kollektive der erfolglos und ohne Nebenwirkungen mit Gold und das der erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

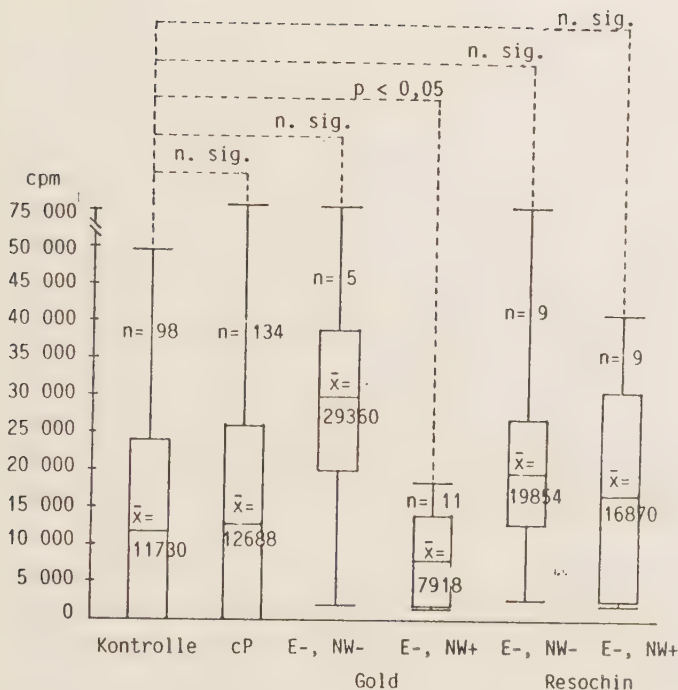


Abb. 16: Mitogen Concanavalin A 12,5 ug

Die Lymphblastopoesis auf Stimulation mit Concanavalin A 12,5 ug war beim Kollektiv der erfolglos mit Nebenwirkungen mit Gold behandelten Patienten statistisch signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt. Das cP-Gesamtkollektiv sowie die Kollektive der erfolglos ohne Nebenwirkungen mit Gold behandelten und die der erfolglos mit und ohne Nebenwirkungen mit Resochin behandelten Patienten zeigten gegenüber dem Normalkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Faktoren, die für die Perpetuation der Synovitis bei der chronischen Polyarthrititis verantwortlich sind, sind bisher nur wenig bekannt. Außer der Immunkomplexformation durch IgM- und IgG-Rheumafaktoren spielen vor allem zellvermittelte Immunfunktionen eine wichtige pathogenetische Rolle bei der chronischen Polyarthrititis. Die Prädominanz von T-Zellen in der Synovialmembran, die erhöhte Inzidenz der chronischen Polyarthrititis bei Kindern mit kongenitaler Hypogammaglobulinämie und die erniedrigte Krankheitsaktivität nach einer Drainage des Cuctus thoracicus lassen eine wichtige pathogenetische Rolle der T-Zellen vermuten.

Seit einem früheren Überblick über die zellvermittelte Immunität bei der chronischen Polyarthrititis (394) haben viele Studien eine mild abgeschwächte T-Zell-Funktion bei dieser Erkrankung aufgezeigt. Diese Studien schließen eine Hauttestung durch sechs gewöhnliche Antigene (010), eine mitogeninduzierte Blastogenese (003, 043, 261, 313, 335) sowie die Reaktion auf verschiedene virale Antigene (389) ein. Die Lymphozytenaktivierung durch PHA und Con A, aber nicht durch PWM, war in einer Untergruppe von cP-Patienten mit erosivem Verlauf erniedrigt (313). Bei der Reduktion der Antwort auf mitogene Stimulation zeigt sich eine Assoziation mit der Krankheitsaktivität. So konnte gezeigt werden, daß eine abnorme Mitogenantwort zu Normalwerten bei den Patienten zurückkehrt, die klinisch eine Besserung durch eine Goldtherapie erfahren (022, 169, 261). Bei einer Studie fand sich eine signifikante Senkung der Suppressorzellaktivität unter Goldtherapie (265), eine andere zeigte keinen Einfluß der Basistherapie auf

eine Mitogenstimulation mit PHA (122), eine weitere konnte keinen Unterschied zwischen cP-Patienten und einer Kontrollgruppe bezüglich der Stimulation mit Con A aufzeigen (256).

Das Ziel dieser Untersuchungen war der Vergleich eines Normalprobandenkollektives mit einem cP-Gesamtkollektiv sowie mit einem Kollektiv von erfolglos und ohne Nebenwirkungen bzw. von erfolglos und mit Nebenwirkungen mit Gold bzw. mit Resochin therapierten Patienten bezüglich immunfunktioneller Parameter sowie Unterschieden im HLA-System, wobei hier nur HLA-Antigene der Klasse I typisiert wurden. Die Immunfunktion wurde anhand von Mitogen- und Antigenstimulation sowie durch Suppressorzellaktivität getestet.

Das cP-Gesamtkollektiv zeigt im Vergleich zum Normalprobandenkollektiv eine erniedrigte Suppressorzellaktivität im Concanavalin-A-System- und besonders in der gemischten Lymphozytenkultur (MLC = mixed lymphocyte culture), beides Systeme, in denen vorzugsweise T-Zellen zur Stimulation kommen. Gleichzeitig fanden wir eine höhere T-Lymphoblastopoese auf Stimulation mit den Antigenen Tuberculin GT 1, GT 10, Rubella und Masern, eine erhöhte T-, bzw. Nullzellaktivität in der Protein A-Kultur und eine erhöhte B-Zellstimulierbarkeit durch PWM. Dagegen war die T-Zellaktivität durch Tetanustoxoid und durch einen viralen Antigen-Cocktail vermindert. Bei der Mitogen-Stimulation mit PHA und Concanavalin A ergab sich im Gegensatz zu anderen Untersuchungen keine Verminderung der Lymphozyten-Aktivität.

Die erniedrigte Suppressorzellaktivität gegenüber T-Lymphozyten, die im cP-Gesamtkollektiv im Concanavalin-A-System und in der

gemischten Lymphozytenkultur gefunden wurde, kann nun verschiedene Ursachen haben. Zum einen kommt eine relative Verminderung der Zahl der Suppressorzellen in der Kultur in Betracht, etwa durch Anti-T-Antikörper (261), zum anderen kann ein Funktionsdefekt bei normaler Anzahl der Suppressorzellen verantwortlich sein, und schließlich können diese beiden Möglichkeiten auch koexistent sein, d.h. es liegt ein Funktionsdefekt bei gleichzeitiger quantitativer Reduktion der Suppressorzellen vor. Nach Fudenberg sind Störungen der Suppressorzellaktivität von eminenter Wichtigkeit, da sie alle Autoimmunkrankheiten und Erkrankungen mit vor allem immunologischen Veränderungen charakterisieren könnten! Obwohl im PWM-System ein erhöhtes Ansprechen der Lymphozyten festgestellt werden konnte und somit Rheumatiker auch eine gegenüber Normalprobanden erhöhte B-Zell-Stimulierbarkeit zeigen, war die Suppressorzellaktivität im PWM-System normal. Da T-Zellen als Helferzellen in den Proliferationsprozeß der Antikörper produzierenden B-Lymphozyten eingreifen, könnte die erhöhte B-Zell-Stimulierbarkeit durch eine erhöhte T-Helferzellaktivität im Rahmen einer insgesamt erhöhten T-Zell-Reaktivität erklärbar sein.

Möglich wäre auch, daß eine Subpopulation von B-Zellen nicht mehr auf Suppressorreize anspricht. Trotz normaler Suppressorzellaktivität gegenüber proliferierenden B-Zellen könnte es somit in Koinzidenz mit spezifisch wirksamen pathologischen Agenzien wie Bakterien oder Viren zu einer überschießenden humoralen Immunreaktion kommen, so daß sich die Antikörperproduktion schließlich nicht mehr gegen das pathologische Agens, sondern gegen die von ihm befallenen Strukturen richtet. Es könnte somit ein auto-

aggressiver Prozeß im Sinne einer chronischen Polyarthrititis Platz greifen. Einschränkend ist allerdings hinzuzufügen, daß z.B. die Ansprechbarkeit von Rheumatikerlymphozyten auf Tetanustoxoid, das auch T-Zellen zur Stimulation bringt, gegenüber Normalprobanden erniedrigt ist. Diese Einschränkung gilt auch für die Stimulation mit einem viralen Antigengemisch, das ebenfalls T-Zellen zur Stimulation bringt. Daß hier keine Erhöhung der Reaktivität der B-Zellen nachgewiesen werden konnte, spricht wiederum für die oben aufgestellte These, daß die im PWM-System festgestellte B-Zell-Proliferation durch erhöhte T-Helferzellaktivität im Rahmen einer insgesamt erhöhten T-Zell-Reaktivität erklärbar ist. Somit fällt einzig die erniedrigte Stimulierbarkeit durch Tetanustoxoid aus dem Rahmen; allerdings ist diese statistisch höchstsignifikant noch um einiges niedriger beim Rheumaknotenkollektiv. Da bei der Aufbereitung dieses Antigenes Makrophagen eine bedeutende Rolle spielen, muß daran gedacht werden, daß möglicherweise die veränderte Funktion dieser Zellen dafür verantwortlich ist.

Das Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten unterscheidet sich vom Normalprobandenkollektiv nur in einem Parameter: es zeigt sich eine erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit auf das Tetanustoxoid, ein Merkmal, das allen Gruppen gemeinsam ist und somit für die chronische Polyarthrititis typisch erscheint.

Das Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Gold therapierten Patienten zeigt in der Suppressorzellaktivität ähnliche Unterschiede zum Normalprobandenkollektiv wie das cP-

Gesamtkollektiv, verhält sich jedoch bei den verschiedenen Mitogen- und Antigen-Stimulationsparametern wie das Normalprobandenkollektiv, mit Ausnahme einer erniedrigten T-Zell-Stimulierbarkeit durch Concanavalin A, virales AG-Gemisch sowie durch das Tetanustoxoid, das wie bereits erwähnt, allen cP-Gruppen gemeinsam ist.

Das Kollektiv der ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten zeigt eine erniedrigte Suppressorzellaktivität in der gemischten Lymphozytenkultur und im Protein A-System, sowie eine erhöhte B- bzw. T-Zellstimulierbarkeit durch das Mitogen-Protein A bzw. PWM.

Das Kollektiv der ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen mit Resochin therapierten Patienten zeigt wiederum eine erniedrigte Suppressorzellaktivität im Con A-System und in der gemischten Lymphozytenkultur, sowie eine erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit durch die Antigene Tuberkulin GT 10, Vaccina und Antigen-Gemisch.

Im wesentlichen fällt dabei im Vergleich nur die Goldgruppe, die ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen behandelt wurde, auf: sie verhält sich bis auf das cP-typische Merkmal der erniedrigten T-Zell-Stimulierbarkeit durch das Tetanustoxoid genauso wie das Normalprobandenkollektiv. Die übrigen Therapiegruppen zeigen in der Suppressorzellaktivität ein dem Gesamtkollektiv vergleichbares Verhalten, in den T- bzw. B-Zell-Stimulationsversuchen ähneln sich die ohne Erfolg und ohne Nebenwirkung mit Resochin bzw. mit Nebenwirkung mit Gold therapierten Gruppen: sie zeigen eine erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit. Im Gegensatz hierzu

zeigt die ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen mit Resochin behandelte Gruppe eine erhöhte B-Zell-Stimulierbarkeit.

Außerdem wurden simultan HLA-Antigene der Klasse I (HLA-A, -B, -C) bestimmt und damit die Genzusammensetzung der unterschiedlichen Gruppen überprüft. Beim cP-Gesamtkollektiv finden sich folgende HLA-Antigene mit erhöhtem relativem Risiko:

HLA-Antigen	relatives Risiko
B 21	2,16
B 27	5,0
Cw 1	2,96
Cw 2	3,75

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen auf eine Resochintherapie reagiert, ist beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-Antigen	relatives Risiko
HLA-A 10	2,16
HLA-A 29	3,07
HLA-B 5	2,19
HLA-B 40	2,62
HLA-Cw 2	2,82

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen auf eine Resochintherapie reagiert, ist beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-Antigen	relatives Risiko
HLA-B 14	3,48
HLA-Bw 16	2,25
HLA-B 21	9,90
HLA-B 27	26,94
HLA-Cw 1	9,90
HLA-Cw 2	5,33
HLA-Cw 5	3,23

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und mit Nebenwirkungen auf eine Goldtherapie reagiert, ist beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-Antigen	relatives Risiko
HLA-A 10	2,65
HLA-A 28	2,71
HLA-B 8	2,79
HLA-B 15	6,07
HLA-B 27	2,16
HLA-B 37	3,43
HLA-Cw 1	6,60
HLA-Cw 2	3,43
HLA-Cw 5	2,16

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ohne Erfolg und ohne Nebenwirkungen auf eine Goldtherapie reagiert, ist beim Vorliegen folgender HLA-Gene erhöht:

HLA-Antigen	relatives Risiko
HLA-A 3	2,23
HLA-A 11	2,70
HLA-A 29	3,83
HLA-Bw 16	3,37
HLA-B 27	8,00
HLA-Bw 35	4,00
HLA-B 40	5,66
HLA-Cw 3	2,23

Es zeigt sich ein gewisser Trend zur Vermehrung unterschiedlicher HLA-Antigene und damit genetischer Unterschiede in den verschiedenen Gruppen. Da ein Zusammenhang von Immunfunktion und Immungenetik zu bestehen scheint (017), könnte es sein, daß die Unterschiede zwischen den Gruppen genetisch determiniert sind, wobei jedoch evident ist, daß unsere Zahlen klein sind und eine definitive Aussage nicht zulassen. Immerhin wäre es jedoch denkbar, daß in Zukunft, nach Untersuchung größerer Zahlen, die HLA-Antigen-Bestimmung eine suffiziente Aussage über Nichterfolg bzw. Nebenwirkung einer bestimmten Therapie ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Zu unserer Untersuchung wurde ein Kollektiv von 134 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, ein Kollektiv von cP-Patienten, die ohne Erfolg und mit bzw. ohne Nebenwirkungen mit Gold bzw. Resochin behandelt wurden, immungenetisch (HLA-A, -B und -C) und immunfunktionell (Mitogen-, Antigenstimulation, Suppressorzellaktivität) jeweils mit einem Normalprobandenkollektiv (n = 98) verglichen.

Das cP-Kollektiv zeigte eine erniedrigte Suppressorzellaktivität in den Systemen ConA und in der MLC. Zusätzlich fand sich eine erhöhte B-Zell-Stimulierbarkeit durch die Mitogene Protein A und PWM. Bei der Antigenstimulation zeigt sich eine erhöhte T-Zell-Stimulierbarkeit durch Tuberkulin-, Masern- und Rubellaantigene, eine erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit durch den Antigen-Cocktail. Die erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit durch das Tetanustoxoid war auch allen cP-Untergruppen gemeinsam und scheint somit ein cP-typisches Merkmal zu sein.

Das Kollektiv /E- N- (Gold)/ unterschied sich außer in der erwähnten erniedrigten T-Zell-Stimulierbarkeit durch Tetanusantigene nicht vom Normalprobandenkollektiv.

Die übrigen drei Therapiegruppen zeigten wie das cP-Gesamtkollektiv eine erniedrigte Suppressorzellaktivität, die Gruppe E- N+ Gold und E- N- Resochin zeigten eine erniedrigte T-Zell-Stimulierbarkeit durch verschiedene Antigene, die Gruppe E- N+ Resochin eine erhöhte B-Zell-Stimulation durch verschiedene Mitogene.

Bei der HLA-Antigentypisierung im A-, B- und C-System ließ sich ein gewisser Unterschied im Vergleich zum Normalprobandenkollektiv erkennen.

Die differente Immunfunktion und die Wirksamkeit der Basistherapie in positiver bzw. negativer Weise bei immunfunktionell unterschiedlichen Gruppen könnten somit immungenetisch determiniert sein.

6. Literaturverzeichnis

001.

Abdou, N., Lindsley, W. B., Rasela, L. S.: Suppressor T-cells dysfunction and anti-suppressor cell activity in active early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 8, 9 (1981)

002.

Abdou, N., Pascual, E., Racela, L. S.: Suppressor T-cell dysfunction and anti-suppressor T-cell antibody in active early rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum.* 22, 586 (1974)

003.

Abrahamsen, T. G., Froland, S. S., Natvig, J. B. and Pale, J.: Antigen and unsepcific stimulation of lymphocytes eluted from rheumatoid inflammatory tissue. *Scand. J. Immunol.*, 5, 1057 (1976)

004.

Abrahamsen, T. G., Froland, S. S., Natvig, J. B. and Pahle, J.: Elution and characterization of lymphocytes from rheumatoid inflammatory tissue. *Scand. J. Immunol.*, 4, 823 (1975)

005.

Albert, E. D.: The major histocompatibility complex (MHC) in man. *Clin. Rheum. Dis.*, 3, 175 (1977)

006.

Alspaugh, M. A., Jonson, F. G., Robin, H. and Tan, E. M.: Lymphocytes transformed by Epstein Barr virus. Induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. J. Exp. Med., 148, 1018 (1978)

007.

Alspaugh, M. A. and Tan, E. M.: Serum antibody in rheumatoid arthritis reactive with a cell associated antigen. Demonstration by precipitation and immunofluorescence. Arthritis Rheum., 19, 711 (1976)

008.

Amos, R. S., Constable, T. J., Crockson, R. A., Crockson, A. P. and McConkery, B.: Rheumatoid arthritis: Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br. Med. J., 1, 195 (1977)

009.

Anderson, J. R., Gray, K. G., Beck, J. S.: Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. Ann. Rheum. Dis., 21, 360 (1962)

010.

Andrianakos, A. A., Sharp, J. T., Person, T. A., Lidsky, M. D. and Duffy, J.: Cellmediated immunity in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 36, 13 (1977)

011.

Bach, F. H. and van Rood, J. J.: The major histocompatibility complex. Genetics and biology. N. Engl. J. Med., 295, 806/872/927 (1976)

012.

Bagnell, A. W.: The value of choroquine in rheumatoid disease - a four-year study of continuous therapy. Can. Med. Assoc. J., 77, 182 (1957)

013.

Ball, J., Lawrence, J. S.: Epidemiology of the sheep cell agglutination test. Ann. Rheum. Dis., 20, 235 (1961)

014.

Bankhurst, A.D., Husby, G., Williams, R. C.: Predominance of T-cells in the lymphocytic infiltrates of synovial tissues in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 19, 555 (1976)

015.

Barrett, A. J.: The possible role of neutrophil proteinases in damage to articular cartilage. Agents Actions, 8,3 (1978)

016.

Behrend, T., Lawrence, J. S.: Die Epidemiologie der rheumatischen Erkrankungen. In: Blohmke, M., Ferber, Ch. von, Kisker, K. P., Schäfer, H. (Hrsg.): Handbuch der Sozialmedizin, Band 2, Epidemiologie und präventive Medizin. Enke Verlag, Stuttgart (1977)

017.

Benacerraf, B.: Role of MHC gene products in immune regulation. Science, 212, 1229 (1981)

018.

Bennett, P. H. and Burch, T. A.: New York symposium on population studies in the rheumatic diseases: New diagnostic criteria. Bull. Rheum. Dis. 17, 453 (1967)

019.

Bennett, G. A., Zeller, J. W. and Bauer, W.: Subcutaneous nodules of rheumatoid arthritis and rheumatic fever: A pathologic study. Arch. Pathol., 30, 70 (1940)

020.

Beppler, C. R., Baier, H. N., McCracken, S., Rentschler, C. L., Rogers, F. B. and Lansbury, J.: A 15 month controlled study of the effects of amodiaquine (Camoquin) in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2, 403 (1959)

021.

Bergmann, K. Ch., Jaster, D.: Nachweis eines synovialtypischen Proteins bei rheumatoider Arthritis. Z. Rheumaforschung, 29, 198 (1970)

022.

Biberfeld, G., Nilsson, E., Biberfeld, P.: T-lymphocyte subpopulations in synovial fluid of patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum. 22, 978 (1979)

023.

Bienenstock, H., Ehrich, G. E. and Freyberg, R. H.: Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joint: A clinicopathologic study. *Arthritis Rheum.*, 6, 48 (1963)

024.

Bienenstock, H., Minick, R. and Rogoff, B.: Mesenteric arthritis and intestinal infarction in rheumatic disease. *Arch. Intern. Med.*, 119, 359 (1967)

025.

Bland, J.: Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J. Rheumatol.*, 1, 319 (1974)

026.

Blanden, R. V., Doherty, P. C., Dunlop, M. B. C., Gardner, I. D., Zinkernagel, R. M., David, C. S.: Genes required for T-cell mediated cytotoxicity against virus infected target cells are in the K or D regions of the H-2 gene complex. *Nature*, 254, 269 (1975)

027.

Bodmer, W. F.: Evolution and function of the HLA system. *Br. Med. Bull.*, 34, 309 (1978)

028.

Bodmer, W. F.: Evolutionary significance of the HLA system. *Nature*, 237, 139 (1972)

029.

Bodmer, W. F.: The HLA system and disease. Journal of the royal College of Physicians 14, 43 (1980)

030.

Bodmer, W. F., Batchelor, J. R., Bodmer, J. G., Festenstein, H., Morris, P. J.: Histocompatibility testing. Munksgaard, Copenhagen (1978)

031.

Bokisch, V. A., Müller-Eberhard, H. J., Cochrane, C. G.: Isolation of fragment (C3a) of the third component of human complement containing anaphylatoxin and chemotactic activity and description of an anaphylatoxin inactivator of human serum. J. exp. Med., 129, 1109 (1977)

032.

Bonfiglio, T. and Atwater, E.: Heart disease in patients with sero-positive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. Arch. Intern. Med., 127, 714 (1969)

033.

Boyle, J. A. and Buchanan, W. W.: Clinical Rheumatology. Philadelphia, F. A. Davis Company, pp. 71-72 (1971)

034.

Boyum, A.: Separation of leucocytes from blood and bone marrow. Scand. J. clin. lab. Invest. 21, Suppl. 97, 1 (1968)

035.

Brackertz, D.: Genetik und Rheumatologie. Z. Rheumatol., 40, 103 (1981)

036.

Brackertz, D., Hagmann, J., Kueppers, F.: Proteinase inhibitors in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 34, 225 (1975)

037.

Brackertz, D., Kueppers, F., Müller, W.: Demonstration and partial characterization of a protein in synovial fluid and its possible meaning. In: Rheumatoid Arthritis. Pathogenic Mechanisms and Consequences in Therapeutics. Academic. Press, London, p. 261 (1971)

038.

Britton, M. C., Schur, P. H.: The complement system in rheumatoid synovitis. II. Intracytoplasmic Inclusions of immunoglobulins and complement. Arthritis Rheum., 14, 87 (1971)

039.

Broff, M. D., Jonson, M. E., Geha, R. S.: Nature of the immunogenetic moiety recognized by the human T-cell proliferating in response to tetanus toxoid antigen. Eur. J. Immunol., 11, 365 (1981)

040.

Bunim, J. J., Burch, T. A., O'Brien, W. M.: Influence of genetic and environmental factors on the occurrence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in American Indians. *Bull. Rheum. Dis.*, 15, 349 (1964)

041.

Burch, T. A., O'Brien, W. M., Bunim, J. J.: Family and genetic studies of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in Black-foot Indians. *Amer. J. publ. Hlth.*, 54, 1184 (1964)

042.

Burmester, G. R., Kalden, J. R., Peter, H. H., Schedel, I., Beck, P., Wittenborg, A.: Immunological and functional characteristics of peripheral blood and synovial fluid lymphocytes from patients with rheumatic arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 7, 405 (1978)

043.

Burns, R. P.: Delayed onset of chloroquine retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 275, 693 (1966)

044.

Bywaters, E. G. L.: The relation between heart and joint disease including "rheumatoid heart disease" and "chronic post-rheumatic arthritis (Type Jaccoud)". *Brit. Heart J.*, 12 (1950)

045.

Bywaters, E. G. L. and Scott, J. T.: The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.*, 16, 905, (1963)

046.

Calderon, J., Kiely, J. M., Lefko, J. L. and Unanue, E. R.: The modulation of lymphocyte functions by molecules secreted by macrophages. I. Description and partial biochemical analysis. *J. Exp. Med.*, 142, 151 (1975)

047.

Calkins, E. and Cohen, A. S.: A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent. *Arthritis Rheum.*, 1, 297 (1958)

048.

Caplan, A.: Certain unusual radiographic appearances in the chest of coal-miners suffering from RA. *Thorax*, 8, 29 (1953)

049.

Cantor, H., Asofsky, R.: Synergy among lymphoid cells mediating the graft-vs-not response. II. Synergy in graft-vs-host reactions produced by BALB/c lymphoid cells of differing anatomic origin. *J. Exp. Med.*, 131, 235 (1970)

050.

Cantor, H., Boyse, E. A.: Functional subclasses of T-lymphocytes bearing different Ly antigens. 2. Cooperation between subclasses of Ly+ cells in the generation of killer activity. J. Exp. Med., 141, 1390 (1975)

051.

Cantor, H., Simpson, E.: Regulation of the immun response by subclasses of T-lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T-cells and regulatory T-cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice. Eur. J. Immunol., 5, 330 (1975)

052.

Cantor, H. and Weissman, I. L.: Development and function of subpopulations of thymocytes and T lymphocytes. Prog. Allergy, 20, 1 (1976)

053.

Cardella, C. J., Davies, P., Allison, A. C.: Immune complexes induce selective release of lysosomal enzymes. Nature, 247, 46 (1974)

054.

Carr, R. E.: Chloroquine and organic changes in the eye. Dis. Nerv. Syst. (Suppl.), 29, 36 (1968)

055.

Carter, S. D., Bacon, P. A. and Hall, N. D.: The characterization of activated lymphocytes in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 40, 293 (1981)

056.

Castor, C. W.: Connective tissue activation II. Abnormalities of cultured rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum.*, 14, 55 (1971)

057.

Castor, C. W., Dorstewitz, E. L.: Abnormalities of connective tissue cells cultured from patients with rheumatoid arthritis. *J. Lab. clin. Med.*, 68, 300 (1966)

058.

Castor, C. W., Lewis, R. B.: Connective tissue activation. X. Current studies of mediators and the process. *Scand. J. Rheumatol.*, 5, 41 (1975)

059.

Castor, C. W., Ritchie, J. C., Scott, M. E., Whitney, S. L.: Connective tissue activation. XI. Stimulation of glycosaminoglycan and DNA formation by a platelet factor. *Arthritis Rheum.*, 20, 859 (1977)

060.

Cats, A., Hazevoet, H. M: Significance of positive tests for rheumatoid factor in the prognosis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 29, 254 (1970)

061.

Cecchi, E. and Ferraris, F.: Desludging action of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 8, 214 (1961)

062.

Chandler, R. W., Robinson, H., Masi, A. T.: Serological investigations for evidence of an infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30, 274 (1971)

063.

Ciak, J. and Hahn, F. E.: Chloroquine: Mode of action. *Science*, 151, 347 (1966)

064.

Claman, H. N., Chaperon, E. A., Triplett, R. F.: Immunocompetence of transferred thymus-marrow cell combinations. *J. Immunol.*, 97, 828 (1966)

065.

Cochrane, W., Davies, D. V., Dorleng, J. and Bywaters, E. G. L.: Ultramicroscopic structures of the rheumatoid nodule. *Ann. rheum. Dis.*, 23, 345 (1964)

066.

Cohen, A. S. (ed.): Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic disease. 2nd ed., Little, Brown & Company, Boston (1975)

067.

Cohen, S. N. and Yielding, K. L.: Further studies on the mechanism of action of chloroquine: Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions (abstract). *Arthritis Rheum.*, 7, 302 (1964)

068.

Collins, D. H.: The subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *J. Pathol. Bacteriol.*, 45, 97 (1937)

069.

Cone, R. E., Feldmann, M., Marchalones, J. J., Nossal, G. J. V.: Cytophilic properties of surface immunoglobulin of thymus-derived lymphocytes. *Immunology*, 26, 49 (1974)

070.

Conn, D. L., McDuffie, F. C. and Dyck, P. J.: Immunopathologic study of sural nerves in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 15, 135 (1972)

071.

Conn, D. L., Schroeter, A. L., McDuffie, F. C.: Cutaneous vessel immune deposits in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19, 15 (1976)

072.

Cooke, T. D., Hurd, E. R., Jasin, H. E.: Identification of immunoglobulins and complement in rheumatoid articular collagenous tissues. *Arthritis Rheum.*, 18, 563 (1975)

073.

Cooke, T. D., Hurd, E. R., Ziff, M., Jasin, H. E.: The pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis. II. Preferential localization of antigen-antibody complexes to collagenous tissues. *J. Exp. Med.*, 135, 323 (1972)

074.

Cooper, M. D., Peterson, R. D. A., Good, R. A.: Delineation of thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature*, 205, 143 (1965)

075.

Cooper, M. D., Peterson, R. D. A., South, M. A., Good, R. A.: The functions of the thymus systems and the bursa system in the chicken. *J. Exp. Med.*, 123, 75 (1966)

076.

Corrigall, V. M. and Panayi, G. S.: Lymphocyte studies in rheumatoid arthritis. II. Antibody-mediated and mitogen induced lymphocyte cytotoxicity in synovial fluid and peripheral blood. *Ann. Rheum. Dis.*, 37, 410 (1978)

077.

Corrigall, V., Panayi, G. S. and Laurent, R.: Lymphocyte studies in rheumatoid arthritis. III. A comparative study of the responses of peripheral blood and synovial fluid lymphocytes to phyto-mitogens. *Scand. J. Rheumatol.*, 8, 10 (1979)

078.

Cromartie, W. J., Craddock, J. G., Schwab, H. J., Anderle, S. K. and Yang, C. H.: Arthritis in rats after systemic injection of streptococcal cells or cell walls. *J. Exp. Med.*, 146, 1585 (1977)

079.

Dausset, J.: Iso-leuco-anticorps. *Actahaemat.*, 20, 156 (1958)

080.

Dausser, J.: Leuco-agglutinins. *Vox sang.*, 4, 190 (1954)

081.

Davis, P. and Hughes, G. R.: Significance of eosinophilia during gold therapy. *Arthritis Rheum.*, 17, 964 (1974)

082.

Dayer, J. M., Krane, S. M.: The interaction of immunocompetent cells and chronic inflammation as exemplified by rheumatoid arthritis. *Clin. Rheum. Dis.*, 4, 517 (1978)

083.

Dayer, J. M., Krane, S. M., Russell, R. G. G. and Robinson, D. F.: Production of collagenase and prostaglandins by isolated adherent rheumatoid synovial cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73, 945 (1976)

084.

Dayer, J. M., Robinson, D. R., Krane, S. M.: Prostaglandin production by rheumatoid synovial cells stimulation by a factor from human mononuclear cells. J. Exp. Med., 145, 1393 (1977)

085.

Dayer, J. M., Robinson, D. R. and Krane, S. M.: Prostaglandin production by rheumatoid synovial cells. J. Exp. Med., 145, 1399 (1977)

086.

Dayer, J. M., Russell, R. G. G., Krane, S. M.: Collagenase production by rheumatoid synovial cells: Stimulation by a human lymphocyte factor. Science, 135, 181 (1977)

087.

De Blecourt, J. J.: Epidemiologische und Erbliehkeitsuntersuchungen bei rheumatischen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis (R. A.) und Spondylitis ankylopoetica (Sp. A.). Z. Rheumaforschg., 22, 413 (1963)

088.

De Blecourt, J. J., Boerma, F. W., Vorencamp, E. O.: Rheumatoid arthritis (R. A.) factor in near relatives of sero-positive and sero-negative patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 21, 339 (1962)

089.

Decker, J. L., Barden, J. A.: *Mycoplasma arthritis in the pig*. In: Dumonde, D. D. (ed.): *Infection and immunology in the rheumatic diseases*. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1976)

090.

De Horatius, R. J., Abruzzo, J. L., Williams, R. C.: Immunofluorescent and immunologic studies of rheumatoid lung. *Arch. Intern. Med.*, 129, 441 (1972)

091.

Denman, M.: The macrophage, chronic inflammation and rheumatoid arthritis. In: Panayi, G. S. and Johnson, P. M. (eds.): *Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis*. Chertsey, Reedbooks, Ltd., p. 123 (1979)

092.

Deren, B., Masi, R. and Weksler, M.: Gold-associated thrombocytopenia. *Arch. Intern. Med.*, 134, 1012 (1974)

093.

De Vries, R. R. P., Kreeftenberg, H. G., Loggen, H. G., van Rood, J. J.: In vitro immune responsiveness to Vaccinia virus and HLA. N. Engl. J. Med., 297, 692 (1977)

094.

Dias de Silva, W., Eisele, J. W., Lepow, I. H.: Complement as a mediator of inflammation. J. Exp. Med., 126, 1027 (1967)

095.

Dobloug, J. H., Forre, O., Natvig, J. B. and Michaelsen, T. E.: Demonstration of rheumatoid factor idiotypic antigens on peripheral blood B and T lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. Scand. J. Immunol., 9, 273 (1979)

096.

Dixon, A. St. J. and Ball, J.: Honeycomb lung and chronic rheumatoid arthritis: a case report. Ann. Rheum. Dis., 16, 241 (1957)

097.

Dobloug, J. W., Chattopadhyay, C., Forre, O.: Con A-induced suppressor cell activity and T-lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Scan. J. Immunol., 15, 367 (1981)

098.

Dodson, W. H. and Hollingsworth, J. W.: Pleural effusion in rheumatoid arthritis: Impaired transport of glucose. N. Engl. J. Med., 275, 1337 (1966)

099.

Duthie, J. J. R., Brown, P. E., Truelove, L. H., Barago, E. and Lawrie, A. J.: Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann. Rheum. Dis.*, 23, 193 (1964)

100.

Dutton, R. W.: Inhibitory and stimulatory effects of Concanavalin A on the response of mouse spleen cell suspensions to antigen. *J. Exp. Med.*, 136, 1445 (1972)

101.

Dwosh, I. L., Stein, H. B., Urowitz, M. B., Smythe, H. A., Hunter, D. and Ogryzlo, M. A.: Azathioprine in early rheumatoid arthritis - comparison with gold and chloroquine. *Arthritis Rheum.*, 20, 685 (1977)

102.

Eckstein, R., Mempel, W., Bolte, H.-D.: Reduced suppressorcell-activity in congestive cardiomyopathy and in myocarditis. *Circulation*, 65/6, 1224 (1982)

103.

Eckstein, R., Mempel, W., Heim, W., Bolte, H.-D.: The role of human leucocyte antigen genes and low suppressor cell activity in the pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. In: Bolte (Hrsg.): *Viral Heart Disease*. Springer Verlag, Berlin, p. 150, (1984)

104.

Edwards, J. H.: HLA and disease. the detection of associations. J. Immunogenet., 1, 249 (1974)

105.

Ellner, J. J., Schacter, B. Z., Bhe, F. T.: Tuberculin response of lymphocytes from human skin test non-reactors: Evidence for in vitro primary sensitization of T-lymphocytes. Cell. Immunol., 45, 213 (1979)

106.

Elman, A., Gullberg, L., Nilsson, E., Rendahl, I. and Wachtmeister, L.: Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 5, 161 (1976)

107.

Erb, P. M., Feldmann, M.: The role of macrophages in the generation of T-helper-cells. II. The genetic control of the macrophage T-cell interaction for helper-cell induction with soluble antigens. J. Exp. Med., 142, 460 (1975)

108.

Ericson, S. and Lundberg, M.: Alterations in the temporomandibular joint at various stages of rheumatoid arthritis. Acta Rheum. Scand., 13, 257 (1967)

109.

Evans, R. L., Faldetta, T. J., Humphreys, R. E., Pratt, D. M., Yunis, E. J., Schlossman, S. F.: Peripheral human T-cells sensitized in mixed leucocyte culture synthesize and express Ia-like antigens. *J. Exp. Med.*, 148, 1440 (1978)

110.

Evanson, J. M., Jeffrey, J. J., Krane, S. M.: Studies on collagenase from rheumatoid synovium in tissue culture. *J. Clin. Invest.*, 47, 1639 (1968)

111.

Feldmann, M., Basten A.: Cell interactions in the immune response in vitro. III. Specific collaboration across a cell impermeable membrane. *J. Exp. Med.*, 136, 49 (1972)

112.

Ferlmann, P., Nilsson, H., Leon, M. A.: Inhibition of cytotoxicity of lymphocytes by Concanavalin A in vitro. *Science (Wash. D. C.)*, 168, 1112 (1970)

113.

Finkelstein, A. E., Walz, D. T., Batista, V. et al.: Auranofin. New oral gold compound for treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 35, 251 (1976)

114.

Fleming, A., Benn, R. T., Corbett, M. and Wood, P. H. N.: Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann. Rheum. Dis.*, 35, 361 (1976)

115.

Fleming, A., Crown, J. M., Corbett, M.: Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 35, 357 (1976)

116.

Forestier, J.: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J. Lab. Clin. Med.*, 20, 827 (1935)

117.

Frank, S. T., Weg, J. G., Harkleroad, L. E. and Firch, R. F.: Pulmonary disfunction in rheumatoid disease. *Chest*, 63, 27 (1973)

118.

Freedman, A.: Chloroquine and rheumatoid arthritis: Shortterm controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 15, 251 (1956)

119.

Freedman, A. and Steinberg, V. L.: Chloroquine in rheumatoid arthritis, a double blindfold trial of treatment for one year. *Ann. Rheum. Dis.*, 19, 243 (1960)

120.

Freyberg, R. H., Ziff, M. and Baum, J.: Gold therapy for rheumatoid arthritis. In. Hollander, J. L. and McCarty, D. J. (eds.): Arthritis and Allied Conditions. 8th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 455-482 (1982)

121.

Fridovich, I.: the biology of oxygen radicals. Science, 201, 875 (1978)

122.

Fritze, U., Fritze, D., Bicker, U., Ewald, R. W., Friedberg, K. D.: Einflüsse von Therapie, Serologie, Stadium und Aktivität der rheumatoiden Arthritis auf die Lymphozytenstimulation im Vollblut. Z. Rheumat., 42, 101 (1983)

123.

Froebel, K., Sturrock, R. D., Reynolds, P., Grennan, A., Roxburgh, A. and MacSween, R. N. M.: In vitro reactions of lymphocytes in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 38, 535 (1979)

124.

Froland, S. S. and Abrahamsen, T. G.: Lymphocyte populations in blood, synovial fluid and synovial tissue in rheumatoid arthritis. In: Panayi, G. S. and Johnson, P. M. (eds.): Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Reed Books, Chertsey, Surrey, pp. 25-30 (1979)

125.

Gardner, D. L.: The pathology of rheumatoid arthritis. Arnolds, London (1972)

126.

Gerber, D. H.: Effect of chloroquine on the sulfhydryl group and the denaturation of bovine serum albumine. *Arthritis Rheum.*, 7, 193 (1964)

127.

Gershon, R. K.: Disquisition on suppressor T-cells. *Tranplant. Rev.*, 26, 1970 (1975)

128.

Gershon, R. K.: T-cell control of antibody production. *Contemp. Topics Immunobiol.*, 3,1 (1974)

129.

Ghadially, F. N., Roy, S.: Ultrastructure of synovial joints in health and disease. Butterworth, London (1969)

130.

Gibofsky, A., Winchester, R. J., Patarroyo, M., Fotino, M., Kunkel, H. G.: Disease associations of the Ia like human allo-antigens. Contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 148, 1728 (1978)

131.

Gilliland, b. C., Mannik, M.: Rheumatoid arthritis. In: Isselbacher, Adams, Petersdorf, Wilson (Hrsg.): Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, Kogakusha, Tokyo, p. 1872 (1980)

132.

Glynn, L. E.: Heberden Oration. The chronicity of inflammation and its significance in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 27, 105 (1968)

133.

Godeau, P., Herreman, G., Himmich, H., Godet-Guillain, J., Chevaley, M. and Fardeau, M.: Neuromyopathies due to chloroquine. Ann. Med. Interne, 127, 544 (1976)

134.

Godenberg, A., Singer, J. M., Plotz, C. M.: Hereditary factors in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 3, 446 (1960)

135.

Goldmann, Sch. F.: Das Haupthistokompatibilitätssystem und die Genetik der Zuckerkrankheit. Deutsch. Ärztebl., 79, 17 (1982)

136.

Good, R. A., Rötstein, J., Mazzitello, W. F.: The simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia. J. Lab. Clin. Med., 49, 343 (1967)

137.

Goodwin, J. S., Bankhurst, A. D. and Messner, R. P.: Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin. *J. Exp. Med.*, 146, 1719 (1977)

138.

Gordon, D. A., Stein, J. L. and Brody, I.: The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am. J. Med.*, 54, 445 (1973)

139.

Gottlieb, N. L. and Gray, R. G.: Diagnosis and management of adverse reactions from gold compounds. *J. Anal. Tox.*, 2, 173 (1978)

140.

Gowans, J. D. C.: Complete heart block with Stokes-Adams syndrome due to rheumatoid heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 262, 1012 (1960)

141.

Gowans, J. L. and McGregor, D. D.: The immunological activities of lymphocytes. *Prog. Allergy*, 9,1 (1965)

142.

Greenberg, L. J., Gray, E. D., Yunis, E. J.: Association of HLA-A 5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J. Exp. Med.*, 141, 935 (1975)

143.

Green, S. S. and Sell, K. W.: Mixed leucocyte stimulation of normal peripheral leucocytes by autologous lymphoblastoid cells. *Science*, 170, 989 (1970)

144.

Greiling, H. and Dötner, G.; Biochemical studies on the mechanism of action of resochin. *Z. Rheumaforsch.*, 21, 316 (1962)

145.

Grimley, P. M., Sokoloff, L.: Synovial giant cells in rheumatoid arthritis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 49, 931 (1966)

146.

Haldane, J. B. S.: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann. Human. Genet.*, 20, 309 (1955)

147.

Hall, A. P. and Scott, J. T.: Synovial cysts and rupture of the knee joint in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 32 (1966)

148.

Hall, A. P., Winrow, V. R. and Bacon, P. A.: Lymphocytes bearing Fcy receptors in rheumatoid arthritis. I. An increased subpopulation of cells in RA detected with Facb rosettes. *Ann. Rheum. Dis.*, 39, 554 (1980)

149.

Hamerman, D.: Cartilage changes in the rheumatoid joint. *clin. Orthop.*, 64, 91 (1969)

150.

Hamilton, E. B. D., Scott, J. T.: Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) in treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 5, 502 (1962)

151.

Harris, E. D. Jr., Faulkner, C. S., Brown, F. F.: Collagenolytic systems in rheumatoid arthritis. *Clin. Orthop.*, 110, 303 (1975)

152.

Harris, E. D. Jr., Krane, S. M.: Colalgenases. *N. Engl. J. Med.*, 291, 557/605/652 (1974)

153.

Hart, F. D.: Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations. *Br. Med. J.*, 3, 131 (1969)

154.

Hart, F. D., Golding, J. R., MacKenzie, D. H.: Neuropathy in rheumatoid disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 16, 471 (1957)

155.

Hart, C. W. and Naunton, R. F.: the ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch. Otolaryngol.*, 80, 407 (1964)

156.

Harwald, B., Hauge, M.: Hereditary factors elucidated in twin studies. In: Genetics and the epidemiology of chronic diseases. Publication Nr. 1163 H. S. Couvernment Printing Office, Washington, D.C., p. 61 (1965)

157.

Haydu, G. G.: Rheumatoid arthritis therapy; rational and use of chloroquine diphosphat. Am. J. Med. Sci., 225, 71 (1953)

158.

Healey, L. A., Wilske, K. R. and Sagebiel, R. W.: Rheumatoid nodules simulating basal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med., 277, 7 (1967)

159.

Hedberg, H.: Studies on synovial fluid in rheumatoid arthritis. The total complement activity. Acta. Med. Scand. Suppl., 479, 1 (1967)

160.

Henderson, D. R. F.: Vertical atlanto-axial subluxation in rheumatoid arthritis. Rheumatol. Rehab., 14, 31 (1975)

161.

Henkind, P. and Rothfield, N. F.: Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. N. Engl. J. Med., 269, 433 (1963)

162.

Henney, G. S., Stanworth, D. R. and Gell, P. G. H.: Demonstration of the exposure of new antigenic determinants following antigen-antibody combination. *Nature*, 205, 1079 (1965)

163.

Hobbs, H. E. and Calnan, C. D.: The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet*, 1, 1207 (1958)

164.

Hobbs, H. E., Sorsby, A. and Freedman, A.: Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 2, 478 (1959)

165.

Horton, J. F., Oppenheim, J. J., Mergenhagen, S. E.: Macrophage lymphocyte synergy in the production of osteoclast activating factor. *J. Immunol.*, 113, 1278 (1974)

166.

Hotchin, J.: Persistent and slow virus infections. *Monog. Viral.*, 3,1 (1971)

167.

Huber, H., Polley, M. J., Linscott, W. D., Fudenberg, H. H., Müller-Eberhard, H. J.: Human monocytes: distinct receptor sites for the third component of complement and for immunoglobulin G. *Science*, 162, 1281 (1968)

168.

Hurd, E. R., Kinsella, T. D., Ziff, M.: Immunohistologic studies of synoviocytes and synovial exsudate cells. *J. Exp. Med.*, 134, 296 (1971)

169.

Hurvitz, D. and Hirschhorn, K.: Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. *N. Engl. J. Med.*, 273, 23 (1965)

170.

Huskinsson, E. C.: Measurement of pain. *Lancet*, 2, 1127 (1974)

171.

Iveson, J. M. I., Thadani, V., Ionescu, M. and Wright, V.: Aortic valve incompetence and replacement in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 34, 312 (1975)

172.

Jacoby, R. K., Jayson, M. I. V. and Cosh, J. A.: Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11 year follow-up. *Br. Med. J.*, 2, 96 (1973)

173.

Jasin, H. E., Lo Spalluto, J. J., Ziff, M.: Rheumatoid hyper-viscosity syndrome. *Am. J. Med.*, 49, 484 (1970)

f

174.

Johnson, P. M., Watkins, J. and Holborow, E. J.: Antiglobulin production to altered IgG in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 611 (1975)

175.

Julkunen, H., Rokkanen, P. and Laine, H.: Chloroquine treatment and bone changes in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 5, 36 (1976)

176.

Kar, N. C., Cracchiolo, A., Mirra, J., Pearson, C. M.: Acid neutral and alkaline hydrolases in arthritis synovium. *Am. J. clin. Pathol.*, 65, 220 (1976)

177.

Katz, D. H.: Lymphocyte differentiation, recognition and regulation, Academic Press, New York (1977)

178.

Katz, D. H., Benacerraf, B.: The regulatory influence of activated T-cells on B-cell responses to antigen. *Adv. Immunol.*, 15, 1 (1972)

179.

Katz, D. H., Hamaoka, T., Dorf, M. E., Benacerraf, B.: Cell interaction between histoincompatible T- and B-lymphocytes. the H-2 gene complex determines successful physiologic lymphocyte interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 70, 2624 (1973)

180.

Kersley, G. D. and Palin, A. G.: Amodiaquine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2, 886 (1959)

181.

Keystone, E. C., Gladman, D. D., Buchanan, R., Cane, D., Poplinski, L.: Impaired antigen-specific suppressor cell activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 23, 246 (1980)

182.

Kimura, H., Tateishi, H., Ziff, M.: Surface ultrastructure of rheumatoid articular cartilage. *Arthritis Rheum.*, 20, 1085 (1977)

183.

Kindred, B., Shreffler, D. C.: H-2 dependence of cooperation between T- and B-cells in vivo. *J. Immunol.*, 109, 940 (1972)

184.

Kinsella, T. D., Baum, J., Ziff, M.: Studies of isolated synovial lining cells of rheumatoid and non-rheumatoid synovial membranes. *Arthritis Rheum.*, 13, 734 (1970)

185.

Kissmeyer-Nielsen, F.: *Histocompatibility Testing*. Munksgaard, Copenhagen (1975)

186.

Klein, J.: Biology of the mouse histocompatibility-2 complex. Springer, New York (1975)

187.

Klein, D. C. and Raisz, L. G.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 85, 1436 (1970)

188.

Klinefelter, H. F. and Achurra, A.: Effect of gold salts and antimalarials on the rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2, 177 (1973)

189.

Kobayashi, J., Ziff, M.: Electron microscopic studies of lymphoid cells in the rheumatoid synovial membrane. *Arthritis Rheum.*, 16, 471 (1973)

190.

Korn, J. H., Halushka, P. V., LeRoy, E. C.: Suppression of growth and the phenotypic expression of fibroblasts by peripheral blood mononuclear cell supernatants: A role for prostaglandins. *Arthritis Rheum.*, 21, 571 (1979)

191.

Kulka, J. P., Bocking, D., Ropes, M. W., Bauer, W.: Early joint lesions of rheumatoid arthritis. *Arch. Pathol.*, 59, 129 (1955)

192.

Lange, R. K., Weiss, T. E. and Ochsner, J. L.: Rheumatoid arthritis and constrictive pericarditis. A patient benefited by pericardectomy. *Arthritis Rheum.*, 8, 403 (1965)

193.

Lansbury, J.: Quantitation of activity of rheumatoid arthritis; method for summation of systemic indices of rheumatoid activity. *Am. J. Med. Sci.*, 232, 300 (1956)

194.

Lansbury, J.: Report of a three-year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis: Theoretic and clinical considerations. *Arthritis Rheum.*, 1, 505 (1958)

195.

Lawrence, J. S.: Comparative toxicity of gold preparations in treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 35, 171 (1976)

196.

Lawrence, J. S.: Genetics of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, S2, 769 (1967)

197.

Lawrence, J. S.: Rheumatoid arthritis - nature os nurture. *Ann. Rheum. Dis.*, 29, 357 (1970)

198.

Lawrence, J. S.: Prevalence of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 20, 11 (1961)

199.

Lawrence, J. S., Ball, J.: Genetic studies on rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 17, 160 (1958)

200.

Lawrence, J. S., Laine, V. A. J., DeGraaf, R.: The epidemiology of rheumatoid arthritis in Northern Europe. *Proc. Soc. Med.*, 54, 454 (1961)

201.

Lawrence, J. S., Wood, P. H. N.: Genetic influence in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatic diseases. Pfizer Medical Monogr.*, 3, p. 19 (1968)

202.

Lawson, A. A. H., MacLean, N.: Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 441 (1966)

203.

Lebowitz, W. B.: The heart in rheumatoid arthritis. A clinical and pathological study of 62 cases. *Ann. Intern. Med.*, 58, 102 (1963)

204.

Lev, M., Bharati, S., Hoffman, F. G. and Leight, L.: The conduction system in rheumatoid arthritis with complete atrioventricular block, *Am. Heart J.*, 90, 78 (1975)

205.

Lloyd, T. M., Panush, R. S.: Cell-mediated immunity in rheumatoid arthritis. Impaired lymphocyte responsiveness, humoral immunosuppressants and correlations with clinical status in patients off drug therapy. *J. Rheumatol.*, 4, 231 (1977)

206.

Lofgren, R. H. and Montgomery, W. W.: Incidence of laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 267, 193 (1962)

207.

MacDonald, W. J. Jr., Crawford, M. H., Klippel, J. H., Zvaifler, N. J. and O'Rourke, R. A.: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 63, 890 (1977)

208.

MacKenzie, A. H.: An appraisal of chloroquine. *Arthritis Rheum.*, 13, 280 (1970)

209.

MacKenzie, A. H., Scherbel, A. L.: A decade of chloroquine maintenance therapy: Rate of administration governs incidence of retinotoxicity. *Arthritis Rheum.*, 11, 496 (1968)

210.

Mainland, D. and Sutcliffe, M. I.: Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis, a six month, double-blind trial. *Bull. Rheum. Dis.*, 13, 287 (1962)

211.

Marbach, J. J. and Spiera, H.: Rheumatoid arthritis of the temporomandibular joints. *Ann. Rheum. Dis.*, 26, 538 (1967)

212.

Mayer, J. W., Messner, R. P., Kaplan, R. J.: Brain stem compression in rheumatoid arthritis. *JAMA* 236, 2094 (1976)

213.

McCarty, D. J., Brill, J. M. and Harrop, D.: Aplastic anaemia secondary to gold-salt therapy: Report of a fatal case and a review of the literature. *JAMA*, 179, 655 (1962)

214.

McChesney, E. W., Rothfield, N. F.: Comparative metabolic studies of chloroquine and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum.*, 7, 328 (1964)

215.

McDevitt, H. O., Bodmer, W. F.: HLA, immune response genes, and disease. *Lancet*, 1,1269 (1974)

216.

McKusick, V. A.: Mendelian inheritance in man. Johns Hopkins University Press, Baltimore (1978)

217.

McMichael, A. J., Sasazuki, T., McDevitt, H. O.: The immune response to diphtheria toxoid in humans. *Transplant. Proc. Vol. IX*, 1, Supplement 1, p. 191 (1977)

218.

McMichael, A. J., Sasazuki, T., McDevitt, H.O., Payne, R. O.: Increased frequency of HLA-Cw 3 and HLA-Dw 4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 20, 1037 (1977)

219.

Mellbye, O. J., Messner, R. P., DeBord, J. R., Williams, R. C.: Immunoglobulin and receptors for C 3 on lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 15, 371 (1975)

220.

Mellors, R., Heimer, R., Corcos, J.: Cellular origin of rheumatoid factor. *J. Exp. Med.*, 110, 875 (1959)

221.

Melmon, K. L., Cline, J. J.: Kallikrein activator and kininase in human granulocytes: A model on inflammation. In: Rocha, E., Silva, M. (eds.): Symposium on vasoactive polypeptides: Brady-kinin and kinines. Oxford, Pergamon Press (1976)

222.

Menzel, J., Steffen, C., Kolarz, G., Kojer, M., Smolen, J.: Demonstration of anti-collagen antibodies in rheumatoid arthritis synovial fluids by ¹⁴-C radioimmunoassay. *Arthritis Rheum.*, 21, 243 (1978)

223.

Mergenhagen, S. E., Wahl, S. M., Wahl, L. M., Horton, J. E., Raisz, L. G.: The role of lymphocytes and macrophages in the destruction of bone and collagen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 256, 132 (1975)

224.

Meyerowitz, S., Jacox, R. F., Hess, D. W.: Monozygototic twins discordant for rheumatoid arthritis: a genetic, clinical and physiological study of eight sets. *Arthritis Rheum.*, 11,1 (1968)

225.

Micheli, A. and Brom, J.: Studies on blood T- and B-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 33, 435 (1974)

226.

Mikulowski, P., Wollheim, F. A., Rotmil, P. and Olsen, I.: Sudden death in rheumatoid arthritis with atlanto-axial dislocation. *Acta Med. Scand.*, 198, 445 (1975)

227.

Miller, J. F. A. P., Mitchell, G. F.: Thymus and antigen reactive cells. *Transplant. Rev.*, 1, 3 (1969)

228.

Mitchell, N., Blackwell, R.: the electron microscopy of regeneration synovium after subtotal synovectomy in rabbits. *J. Bone Jr. Surg.*, 50A, 675 (1968)

229.

Mizerski, J., Chartrand, S., Gajlpeczalska, K.: Con-A-induced suppressor cells in man. I. Induction and characterization of suppressor cells. *Immunobiol.*, 158, 270 (1981)

230.

Mohr, W. and Wessinghage, D.: The relationship between polymorphonuclear granulocytes and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Z. Rechtsmed.*, 37, 81 (1978)

231.

Moller, G. (ed.): Subpopulations of B lymphocytes. *Transplant. Rev.*, 35, 1 (entire volume), (1975)

232.

Mongam, E. S., Cass, R. M., Jacox, R. F. and Vaughan, J. H.: A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *Am. J. Med.*, 47, 23 (1969)

233.

Muirden, K. D. and Mills, K. W.: Do lymphocytes protect the rheumatoid joint? *Br. Med. J.*, 4, 219 (1971)

234.

Müller-Eberhard, H. J., Bokisch, V. A., Budzko, D. B.: Studies of human anaphylatoxins and their physiological control mechanism. In: *Immunopathology*. Grune und Strotton, New York, p 191 (1970)

235.

Munro, A., Bright, S.: Products of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response. *Nature*, 264, 145 (1967)

236.

Munthe, E., Natvig, J. B.: Characterization of IgG complexes in eluates from rheumatoid tissue. *Clin. Exp. Immunol.*, 9, 249 (1971)

237.

Munthe, E., Natvig, J. B.: Complement-fixing intracellular complexes of IgG rheumatoid factor in rheumatoid plasma cells. *Scand. J. Immunol.*, 1, 217 (1972)

238.

Munthe, E., Natvig, J. B.: Immunoglobulin classes, subclasses and complexes of IgG rheumatoid factor in rheumatoid plasma cells. Clin. Exp., Immunol., 12, 55 (1972)

239.

Neill, W. A., Panayi, G. S., Duthie, J. J. R., Prescott, R. J.: Action of chloroquine phosphat in rheumatoid arthritis. II. Chromosome-damaging effect. Ann. Rheum. Dis., 32, 547 (1973)

240.

Nettelbladt, E., Sundblad, L.: Studies on serum haptoglobins in rheumatoid arthritis. Opusc. med. (Stockh.), 12, 223 (1967)

241.

Netzel, B., Grosse-Wilde, H., Baumann, P., Mempel, W.: Ld typing in man using cells frozen and stored in microtiterplates. Tis. Ant., 6, 8 (1975)

242.

Nosick, R. A., Weinstock, F. J., Vignos, P. J.: Ocular complications of chloroquine. Am. J. Ophthalmol., 58, 774 (1964)

243.

Nowell, P. C.: Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. Cancer Res., 20, 462 (1960)

244.

Nyullassy, S., Ravingerova, G., Zvarova, E., Bue, M.: HLA antigens in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 450 (1974)

245.

O'Brien, W. M., Bennett, P. H., Burch, T. A., Bunim, J. J.: A genetic study of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in Blackfeet and Pima Indians. *Arthritis Rheum.*, 10, 163 (1967)

246.

Ohlson, K.: Leucocyte collagenase and elastase and their inhibitors. In: Talamo, R. C., Mangos, J. A. (eds.): *Fundamental problems of cystic fibrosis and related diseases*. Symposia specialists, Miami, Fla., p. 173 (1973)

247.

Ohlsson, K.: Granulocyte collagenase and elastase and their interaction with 1-antitrypsin and 2-macroglobulin. In: Reich, E. (ed.): *Protease and biological control*. Gold Spring Harbor Laboratories, pp. 591/602 (1975)

248.

Ohno, O., Cooke, T. D.: Electronmicroscopy morphology of immunoglobulin aggregates and their interactions in rheumatoid articular collagenous tissues. *Arthritis Rheum.*, 21, 516 (1978)

249.

Panayi, G. S., Neill, W. A., Duthie, J. J. R., McCormick, J. N.: Action of chloroquine phosphate in rheumatoid arthritis. I. Immunosuppressive effect. *Ann. Rheum. Dis.*, 32, 316 (1973)

250.

Panayi, G. S., Wooley, P. H., Batchelor, J. R.: Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. *British Medical Journal*, 2, 1326 (1978)

251.

Panayi, G. S., Wooley, P. H.: B-lymphocyte alloantigens in the study of the genetic bases of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 36, 365 (1977)

252.

Panayi, G. S., Wooley, P. H., Batchelor, J. R.: HLA-DRw 4 and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 730 (1979)

253.

Panush, R.: Non-specific suppressor function in rheumatoid arthritis. I. *Clin. Lab. Immunol.*, 9, 59 (1982)

254.

Papadimitriou, G., Bacon, P. A., Carter, S. D. and Hall, N. D.: Rheumatoid immunoblasts and the effect of gold and cytotoxic drugs. In: Willoghby, D. A. and Giroud, J. P. (eds.): *Inflammation: Mechanisms and treatment*. MTP Press, Lancaster, pp. 555-560 (1981)

255.

Papamichael, M., Brown, J. C., Holborow, E. J.: Immunoglobulins on the surface of human leucocytes. *Lancet*, 2, 850 (1971)

256.

Patel, V., Panayi, G. S., Shepherd, P., Richter, M., Harkness, J., Gibson, T.: Lymphocyte studies in rheumatoid arthritis. V. Suppressor cell function in peripheral blood. *Scand. J. Rheumatol.*, 11, 133 (1982)

257.

Pearson, C. M.: Transfer of adjuvant arthritis by means of lymph node or spleen cells. *J. Belg. Rheumatol. Med. Phys.*, 24, 150 (1969)

258.

Peavy, D. L., Pierce, C. W.: Cell-mediated immune responses in vitro. I. Suppression of the generation of cytotoxic lymphocytes by Concanavalin A and Concanavalin A-activated spleen cells. *J. Exp. Med.*, 140, 356 (1974)

259.

Pekin, T. J. Jr., Zvaifler, N. J.: Hemolytic complement in synovial fluid. *J. Clin. Invest.*, 43, 1372 (1964)

260.

Pellegrino, M. A., Ferrone, S., Safford, J. W., Hirata, A. A., Terasaki, P. I., Reisfeld, R. A.: Stimulation of lymphocyte

transformation by streptococcal type M 1 protein: Relationship to HLA antigens. J. Immun., 109, 97 (1972)

261.

Percy, J. S., Davis, P., Russell, A. S., Brisson, E.: A longitudinal study in vitro tests for lymphocyte function in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 37, 416 (1978)

262.

Persellin, R. H., Hess, E. V. and Ziff, M.: Effect of gold salt on the immune response. Arthritis Rheum., 10, 99 (1967)

263.

Person, D. A., Rawls, W. E., Sharp, J. T.: Replication of Rubella, Newcastle disease and vesicular stomatitis viruses in cultured rheumatoid synovial cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138, 748 (1971)

264.

Peters, W.: Antimalarial drugs and their actions. Postgrad. Med. J., 49, 573 (1973)

265.

Pfreundschuh, M., Parino, G., Gram, N., Bröker, A., Gause, A., Hunstein, W.: The influence of chrysotherapy on T-lymphocyte subpopulation in RA. Z. Rheumatol., 42, 328 (1983)

266.

Plotz, C. M., Singer, J. M.: The latex fixation test. II. Results in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 21, 893 (1956)

267.

Polano, M. K., Cats, A. and van Older, G. A. J.: Agranulocytosis following treatment with hydroxychloroquine sulfate. *Lancet*, 1, 1275 (1965)

268.

Polisar, I. A., Burbank, B., Levitt, L. M., Katz, H. M. and Morrione, T. G.: Bilateral midline fixation of cricoarytenoid joints as serious medical emergency. *JAMA*, 172, 901 (1960)

269.

Pope, R. M.: Rheumatoid arthritis associated with hyperviscosity syndrome and intermediate complex formation. *Arch. Intern. Med.*, 135, 281 (1975)

270.

Pope, R. M., Teller, D. C., Mannik, M.: The molecular basis of self-association of antibodies to IgG (rheumatoid factor) in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 517 (1974)

271.

Popert, A. J.: Chloroquine: A review. *Rheumatol. Rehab.*, 15, 235 (1976)

272.

Portner, M. M., Gracie, W. A.: Rheumatoid lung disease with cavitary nodules, pneumothorax and eosinophilia. N. Engl. J. Med., 275, 697 (1966)

273.

Parakash, R., Atassi, A., Poske, R. and Rosen, K. M.: Prevalence of pericardial efrusion and mitral-valve involvement in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. N. Engl. J. Med., 289, 597 (1973)

274.

Propp, R. P., Stillman, J. S.: Correspondence: Report of a non-fatal case of agranulocytosis on hydroxychloroquine therapy. N. Engl. J. Med., 277, 492 (1967)

275.

Raisz, L. G., Dietrich, J. W., Simmons, H. A., Seyberth, H. W., Hubbard, W. and Oates, J. A.: Effect of prostaglandin endoper-oxides and metabolites on bone resorption in vitro. Nature, 267, 532 (1977)

276.

Ramm, B., Hofmann, G.: Biomathematik und medizinische Statistik. Enke Verlag, Stuttgart, S. 305 ff, (1976)

277.

Reimer, K. A., Rodgers, R. F., Oyasu, R.: Rheumatoid arthritis with rheumatoid heart disease and granulomatous aortitis. *JAMA*, 235, 2510 (1976)

278.

Rich, R. R., Pierce, C. W.: Biological expressions of lymphocyte activation. I. Effects of phytomitogens on antibody synthesis in vitro. *J. Exp. Med.*, 137, 205 (1973)

279.

Rich, R. R., Pierce, C. W.: Biological expressions of lymphocyte activation. II. Generation of a population of thymus-derived suppressor lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 137, 649 (1973)

280.

Rich, R. R., Rich, S. S.: Biological expressions of lymphocyte activation. IV. Concanavalin A-activated suppressor cells in mouse mixed leucocyte reactions. *J. Immun.*, 114, 1112 (1975)

281.

Robinson, D. R., Tashjian, A. H. Jr. and Levine, L.: Prostaglandin E₂-induced bone resorption by rheumatoid synovia. A model for bone destruction in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 56, 1181 (1975)

282.

Rodman, W. S., Williams, R. C., Bilka, P. J., Müller-Eberhard, H. J.: Immunofluorescent localization of the third and fourth component of complement in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *J. Lab. Clin. Med.*, 69, 141 (1967)

283.

Roitt, I. M., Corbett, M., Festenstein, H., Jaraquemada, D., Papasteriadis, C., Hay, F. C., Nineham, L. J.: HLA-DRw 4 and the prognosis in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 990 (1978)

284.

Ropes, M. W., Bennet, G. A., Cobb, S., Jacox, R., Jessar, R. A.: Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.*, 9, 175 (1958)

285.

Rose, H. M., Ragan, C., Pearce, E. and Lipman, M. O.: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 1 (1948)

286.

Rosenthal, A. S., Shevach, E. M.: Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T-lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 138, 1194 (1973)

287.

Rothermich, N. O.: Editorial. Coming catastrophes with chloroquine? *Ann. Intern. Med.*, 61, 1203 (1964)

288.

Rubin, M. and Slonicki, A.: A mechanism for the toxicity of chloroquine (abstract). *Arthritis Rheum.*, 9, 537 (1966)

289.

Ruckdeschel, J. C., Graziano, K. D., Mardiney, M. R.: Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles (rubella). *Cell. Immunol.*, 17, 11 (1975)

290.

Ruddy, S. and Austen, K. F.: The complement system in rheumatoid synovitis. I. An analysis of complement component activities in rheumatoid synovial fluids. *Arthritis Rheum.*, 13, 713 (1970)

291.

Ruddy, S., Colten, H. R.: Biosynthesis of complement proteins by synovial tissue. *N. Engl. J. Med.*, 290, 1284 (1974)

292.

Russel, A. S., Edelman, J.: The role of laboratory in rheumatology. 6. Lymphocytes. *Clin. Rheum. Dis.*, 9/1, 117 (1983)

293.

Ryder, L. P., Svejgaard: Association between HLA and disease. State Univ., Hosp. (1976)

294.

Sakane, T., Green, I.: Protein A from staphylococcus aureus - a mitogen for human T-lymphocytes and B-lymphocytes but not L-lymphocytes. J. Immun., 120, 302 (1978)

295.

Sakane, T., Taniguchi, Y., Honda, M., Kotani, H.: Suppressor T-cell activity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Ryumachi, 21, 115 (1981)

296.

Sakane, T., Takada, S., Murakawa, J., Kotani, H., Honda, M., Ueda, J.: Analysis of suppressor T-cell function in patients with rheumatoid arthritis: Defects in production of and responsiveness to Concanavalin A-induced suppressor T-cells. I. Immun., 129/5, 1972 (1982)

297.

Sallman, L. von, Bernstein, H. N.: Adverse effects of chloroquine and related antimalarial drugs on ocular structures. Bull. Rheum. Dis., 14, 327 (1963)

298.

Sams, W. M.: Chloroquine: Mechanism of action. Mayo Clin. Proc., 42, 300 (1967)

299.

Sandson, J., Hamerman, D.: Binding of an alpha globulin to hyaluronateprotein in pathological synovial fluids. *Science*, 146, 70 (1964)

300.

Sasazuki, T., McDevitt, H. O. and Grumet, F. C.: The association between genes in the major histocompatibility complex and disease susceptibility. *Ann. Rev. Med.*, 28, 425 (1977)

301.

Schattenkirchner, M.: Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis. Pharmakokinetische und klinische Untersuchungen. *Compendia Rheumatologica* 3 (1977)

302.

Schattenkirchner, M., Kaik, B., Müller-Faßbender, H., Rau, R., Zeidler, H.: Auranofine and sodium aurothiomalat in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheum. Suppl.*, S. 154 (1982)

303.

Scherbel, A. L., MacKenzie, A. H., Nousek, J. E., Atdjian, M.: Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy. A study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *N. Engl. J. Med.*, 273, 360 (1965)

304.

Schleifer, K. H., Seidl, H. P.: Structure and immunological aspects of peptidoglycans. In: Schlessinger, D. (ed.): Microbiology 1977. Washington, D.C., American Society for Microbiology (1977)

305.

Schmid, F. R., Cooper, N. S., Ziff, M. and McEwen, C.: Arteriitis in rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 30, 56 (1961)

306.

Sharon, N., Lis, H.: Lectins: Cell-agglutination and sugarspecific proteins. Science, 177, 949 (1972)

307.

Sharpin, R. K. C. and Wilson, J. D.: Increased EA-rosette formation by lamphocytes from patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Immunol., 29, 205 (1977)

308.

Short, C. L.: Rheumatoid arthritis: Types of course and prognosis. Med. Clin. North Am., 52, 549 (1968)

309.

Shou, L., Schwartz, S. A., Good, R. A.: Suppressor cell activity after Concanavalin A treatment of lymphocytes from normal donors. J. Exp. Med., 143, 1100 (1976)

310.

Sievers, K. and Hurri, L.: Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. 1. Evaluation of therapeutic effect. *Acta Rheum. Scand.*, 9, 48 (1963)

311.

Siever, K., Hurri, L. and Sievers, U. M.: Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. II. Evaluation of side effects. *Acta Rheum. Scand.*, 9, 56 (1963)

312.

Siomopoulos, V. and Shah, N.: Acute organic brain syndrome associated with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Psych.*, 40, 46 (1979)

313.

Silverman, H. A., Johnson, J. S., Vaughan, J. H., McGlamory, J. C.: Altered lymphocyte reactivity in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 19, 509 (1976)

314.

Silverberg, D. S., Kidd, E. G. and Shnitka, T. K.: Gold nephropathy. A clinical and pathologic study. *Arthritis Rheum.*, 13, 812 (1970)

315.

Slot, G. and Deville, P. M.: Treatment of arthritis and rheumatism with gold. *Lancet* 226, 73 (1934)

316.

Sluvin, S., Strobers, S.: In vitro T-cell mediated function in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 40, 60 (1981)

317.

Smith, K. A., Chess, L., Mardiney, M. R.: The relationship between rubella hemagglutination inhibition antibody (HIA) and rubella induced in vitro lymphocyte tritiated thymidine incorporation. *Cell. Immunol.*, 8, 321 (1973)

318.

Smith, P. H., Benn, R. T. and Sharp, J.: Natural history of rheumatoid cervical luxations. *Ann. Rheum. Dis.*, 31, 431 (1972)

319.

Söberg, M., Bendixen, G.: Human leucocyte migration as a parameter of hypersensitivity. *Acta. Med. Scand.*, 181, 247 (1967)

320.

Sokoloff, L.: The pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders. In: *Arthritis and allied conditions*. Lea & Febiger, Philadelphia, p. 390 (1972)

321.

Sokoloff, L. and Bunin, J. J.: Vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J. Chronic Dis.*, 5, 668 (1957)

322.

Soter, N. A., Mihm, M. C., Gigli, I. and Dvorak, H. F.: Two distinct cellular patterns in cutaneous necrotizing angiitis. *J. Invest. Dermatol.*, 66, 344 (1976)

323.

Stack, B. H. R., Grant, I. W. B.: Rheumatoid interstitial lung disease. *Br. J. Dis. Chest*, 59, 202 (1965)

324.

Stafford, Ch., Niedermeier, W., Holley, H. L., Pigman, W.: Studies on the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in synovial fluids of patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 23, 1526 (1964)

325.

Stastny, P.: Association of the B-cell alloantigen DRw 4 with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 298, 869 (1978)

326.

Stastny, P.: Mixed lymphocyte culture typing cells from patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 4, 1148 (1974)

327.

Stastny, P.: Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 57, 1148 (1976)

328.

Stastny, P., Fink, C. W.: HLA-Dw 4 in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *Transplant. Proc.*, 9, 1863 (1977)

329.

Steinberg, A. D., Klassen, L. W.: Role of suppressor T-cells in lymphopoietic disorders. *Clin. Haematol.*, 6, 439 (1977)

330.

Steinbrocker, O., Traeger, C. H. and Batterman, R. C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 140, 659 (1949)

331.

Stecens, F. S.: Evidence for a deficiency in intramolecular crosslinking in collagen fibrils isolated from rheumatoid joints. *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 563 (1966)

332.

Stevens, J. C., Cartlidge, N. E. F., Saunders, M., Appleby, A., Hall, M. and Shaw, D. A.: Atlantoaxial subluxation and cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *Quart. J. Med.*, 40, 391 (1971)

333.

Stewart, S. M., Alexander, W. R. M., Duthie, J. J. R.: Isolation of diphtheroid bacilli from synovial membrane and fluid in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 28, 477 (1969)

334.

Stolman, L. P., Rosenthal, D., Yaworsky, R. and Horan, F.: Pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis. Arch. Dermatol., 111, 1020 (1975)

335.

Stratton, J. A. and Peter, J. B.: The responses of peripheral blood and synovial fluid lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis to in vitro stimulation with mitogens. Clin. Immunol. Immunopathol., 10, 233 (1978)

336.

Strober, S.: Immune function, cell surface characteristics and maturation of b-cell subpopulations. Transplant. Rev., 24, 84 (1975)

337.

Strober, S.: Maturation of b lymphocytes: Changes in cell surface markers, physiological characteristics, and immune function. Prog. Immunol., 3, 183 (1977)

338.

Strober, S.: T and B cells in immunologic diseases. Am. J. Clin. Path., 68, 671 (1977)

339.

Strominger, J. L., Cresswell, P. and Grey, H.: The immunoglobulin-like structure of human histocompatibility antigens. Transplant. Rev., 21, 126 (1974)

340.

Swezey, R. L.: Myocardial infarction due to rheumatoid arteritis. JAMA, 199, 191 (1967)

341.

Symposium on cellular and soluble factors in the regulation of lymphocyte activation. Fed. Proc., 35, 2044 (1975)

342.

Szenberg, A., Warner, N. L.: Immunological function of thymus and bursa of Fabricius. Dissociation of immunological responsiveness in fowls with a hormonally arrested development of lymphoid tissue. Nature, 194, 146 (1962)

343.

Tada, T., Tanaguchi, M., David, C. S.: Suppressiv and enhancing T-cell factors as I-region gene products. Properties and the subregion assignment. Origins of lymphocyte diversity. XLI Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 41, 119 (1977)

344.

Tait, G. B. W., Bach, F. and Dixon, A. St. J.: Acute synovial rupture. Ann. Rheum. Dis., 24, 273 (1965)

345.

Tanimoto, K., Cooper, N. R., Johnson, J. S. and Vaughan, J. H.: Complement fixation by rheumatoid factor. J. Clin. Invest., 55, 437 (1975)

346.

Terasaki, P. I., McClelland, I. D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, 204, 998 (1964)

347.

Thadini, V., Iveson, J. M. I. and Wright, V.: Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. *Medicine*, 54, 261 (1975)

348.

Thompson, G. R. and Bartholomew, L. E.: The effect of chloroquine on antibody formation. *Univ. Mich. Med. Cent. J.*, 30, 227 (1964)

349.

Tomar, R. H., Taylor, F. B., Green, G. R.: Delayed hypersensitivity to SK-SD: in vitro lymphocyte study with an active component. *J. Immun.*, 108, 231 (1972)

350.

Toone, E.: Ototoxicity of chloroquine (abstract). *Arthritis Rheum.*, 8, 475 (1965)

351.

Thornrot, T. and Skrifvars, B.: Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.*, 75, 573 (1974)

352.

Torrey, E. F.: Chloroquine seizures. *JAMA*, 204, 867 (1968)

353.

Tosato, G., Steinberg, A. D., Blaese, R. M.: Defective EBV-specific suppressor T-cell function in rheumatoid arthritis. *N. Engl. Med.*, 19, 238 (1981)

354.

Traycoff, R. B., Pascual, E., Schumacher, H. R. Jr.: Mononuclear cells in human synovial fluid. Identification of lymphoblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19, 743 (1976)

355.

Trentham, D. E., Dynesius, R. A., Rocklin, R. E., David, J. R.: Cellular sensitivity to collagen in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 299, 327 (1978)

356.

Turner, R. A., Schumacher, H. R. and Myers, A. R.: Phagocytic function of polymorphonuclear leucocytes in rheumatic diseases. *J. Clin. Invest.*, 52, 1632 (1973)

357.

Umez-Eronimi, E. M. and Eronimi, E. A.: Chloroquine induced involuntary movements. *Br. Med. J.*, 1, 945 (1977)

358.

Vaamonde, C. A. and Hunt, F. R.: The nephrotic syndrome as a complication of gold therapy. *Arthritis Rheum.*, 13, 826 (1970)

359.

Valkenburg, H. A.: Pattern of rheumatoid disease in society: Change or disappearance? *Scand. J. Rheumatol.*, 5 (Suppl. 12), 89 (1975)

360.

Van Boxel, J. A., Paget, S. A.: Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *N. Engl. J. Med.*, 293, 4 (1975)

361.

Van de Putte, L. B. A., Hegt, V. N., Overbeek, T. E.: Activators and inhibitors of fibrinolysis in rheumatoid and non-rheumatoid synovial membranes. *Arthritis Rheum.*, 20, 671 (1977)

362.

Vasalli, J. D., Reich, E.: Macrophage plasminogen activator: Induction by products of activated lymphoid cells. *J. Exp. Med.*, 145, 427 (1977)

363.

Vaughan, J. H.: Lymphocyte function in rheumatic disorders. *Arch. Intern. Med.*, 135, 1324 (1975)

364.

Vaughan, J. H.: Rheumatoid arthritis, rheumatoid factor and the Epstein-Barr virus. *J. Rheumatol.*, 6, 381 (1979)

365.

Vogelsang, H., Hein, G., Jäger, L.: Untersuchungen zur Suppressorzellaktivität bei rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.*, 39, 141 (1980)

366.

Vogelsang, H., Hein, G., Jäger, L.: Con-A-induzierbare Suppressorzellaktivität bei rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.*, 41, 160 (1982)

367.

Waler, E.: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 17, 172 (1940)

368.

Wahl, L. M., Wahl, S. M., Mergenhagen, S. E., Martin, G. R.: Collagenase production by lymphokine-activated macrophages. *Science*, 187, 251 (1975)

369.

Waksman, B. H., Namba, Y.: On soluble mediators of immunologic regulation. *Cell. Immunol.*, 21, 161 (1976)

370.

Waldmann, R. A., Broder, S.: Suppressor cells in the regulation of the immune response. In: Schwartz, R. S. (ed.): *Progress in clinical immunology*. Vol. 3. Grune & Stratton, New York, p. 155 (1977)

371.

Waldmann, R. A., Broder, S., Durm, M., Goldman, C., Muul, L.: Defects in immunoregulatory cell interactions in patients with immune dysfunction. *Prog. Immunol.*, 3, 635 (1977)

372.

Walker, W. C., Wright, V.: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 28, 252 (1969)

373.

Walker, W. C., Wright, V.: Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine*, 47, 501 (1968)

374.

Ward, J. R. and Atcheson, S. G.: Infectious arthritis. *Med. klin. North. Am.*, 61, 313 (1977)

375.

Ward, P. A., Zvaifler, N. J.: Complement-derived leucoactive factors in inflammatory synovial fluids of humans. *J. Clin. Invest.*, 50, 606 (1971)

376.

Waxman, J., Lickshin, M. D., Schnapp, J. J., Doneson, I. N.: Cellular immunity in rheumatic diseases. I. Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 16, 499 (1973)

377.

Weinstein, A., Peters, K., Brown, D. and Bluestone, R.: Metabolism of the third component of complement (C3) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 15, 49 (1972)

378.

Weintraub, A. M., Zvaifler, N. J.: The occurrence of valvular and myocardial disease in patients with chronic joint disease. *Am. J. Med.*, 35, 145 (1963)

379.

Weisman, M., Zvaifler, N.: Cryoglobulinemia in rheumatoid arthritis. Significance in serum of patients with rheumatoid vasculitis. *J. Clin. Invest.*, 56, 725 (1975)

380.

Weisman, M. and Zvaifler, N.: Cryoimmunoglobulinemia in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 56, 725 (1975)

381.

Weissman, G. and Spilberg, I.: Breakdown of cartilage protein polysaccharide by lysosomes. *Arthritis Rheum.*, 9, 162 (1968)

382.

Werb, Z., Aggeler, J.: Protease induced secretion of collagenase and plasminogen activator by fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75 1839 (1978)

383.

Whitehouse, M. W., Whitehorse, D. J., Pearson, C. M.: Passive transfer of adjuvant-induced arthritis and allergic encephalomyelitis in rats using thoracic duct lymphocytes. *Nature*, 224, 1322 (1969)

384.

Williams, R. M., Benacerraf, B.: Genetic control of thymus-derived cell function. I. In vitro DNA synthetic response of normal mouse spleen cells stimulated by the mitogens Concanavalin A and Phytohemagglutinin. *J. Exp. Med.*, 135, 1279 (1972)

385.

Winchester, R. J.: B-lymphocyte allo-antigens, cellular expression and disease significance with special reference to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 20, 159s (1977)

386.

Winchester, R. J.: Characterization of IgG complexes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 256, 73 (1975)

387.

Winchester, R. J., Kunkel, H. G., Agnello, V.: Occurrence of gammaglobulin complexes in serum and in joint fluid of rheumatoid arthritis patients. *J. Exp. Med.*, 134, 286 (1971)

388.

Winchester, R. J. and Kunkel, H. G.: The human Ia system. *Adv. Immunol.*, 28, 221 (1979)

389.

Wolf, R. E.: Hyporesponsiveness of lymphocytes to virus antigens in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 21, 238 (1978)

390.

Wooley, Ph. H., Griffin, J., Panayi, G. S., Batchelor, J. R., Welshi, K. I., Gibson, T. J.: HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate and d-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 303, 300 (1980)

391.

Wooley, P. H., Panayi, G. S.: Studies of lymphocytes in rheumatoid arthritis. I. Uptake Of 125 I-heat aggregated human IgG by Fc-receptor bearing lymphocytes. *Ann. Rheum. Dis.*, 37, 343 (1978)

392.

Wooley, D. E., Crossley, M. J., Evanson, J. M.: Collagenase at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joints. *Arthritis Rheum.*, 20, 1231 (1977)

393.

Wooley, D. E., Roberts, D. R., Evanson, J. M.: Small weight beta-1-serum-protein which specifically inhibits human collagenase. *Nature*, 261, 325 (1976)

394.

Yu, D. T. Y., Peter, J. B.: Cellular immunological aspects of rheumatoid arthritis. *Sem. Arth. Rheum.*, 4, 25 (1974)

395.

Ziff, M.: IgG rheumatoid factor in disease. In: Shiokawa, Y. (ed.): Vascular lesions of collagen diseases and related conditions. University Park Press, Baltimore, pp 120-123 (1977)

396.

Ziff, M.: Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Fed. Proc. 32, 131 (1973)

397.

Ziff, M., Schmid, F. R., Lewis, A. J., Tanner, M.: Familial occurrence of the rheumatoid factor. Arthritis Rheum., 1, 392 (1958)

398.

Zinkernagel, R. M., Doherty, P. C.: Activity of sensitized thymus derived lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis reflects immunological surveillance against self components. Nature, 251, 547 (1974)

399.

Zinkernagel, R. M., Doherty, P. C.: Major transplantation antigens, viruses, and specificity of surveillance T-cells: The "altered self" hypothesis. Contemp. Topics Immunobiol., 7, 179 (1977)

400.

Zinkernagel, R. M., Doherty, P. C.: Restriction of in vitro T-cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a synergetic or allogenic system. *Nature*, 248, 701 (1974)

401.

Zinkernagel, R. M. and Klein, J.: H-2 associated specificity of virus immune cytotoxic T-cells from H-2 mutant and wild mice. *Immunogenetics*, 4, 581 (1977)

402.

Zvaifler, N. J.: Immunoreactant in rheumatoid synovial effusions. *J. Exp. Med.*, 134, 276 (1971)

403.

Zvaifler, N. J.: Immunopathology of joint inflammation in arthritis. *Adv. Immunol.*, 16, 265 (1973)

LEBENS LAUF

Name: Wilhelm Knarr

geboren: am 24.02.1954 in Bad Aibling

Eltern: Vater: Dr. med. Wilhelm Knarr, Arzt
Mutter: Auguste Knarr, Krankengymnastin

Schulbildung: 1960 - 1964 Volksschule Bad Aibling
1964 - 1974 Humanistisches Gymnasium Ettal
und Rosenheim
1974 Abitur am Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim

Hochschulstudium: 1974 - 1976 Studium der Physik Universität München
1976 Studium der Humanmedizin Regensburg
1 Semester Universität Düsseldorf
1 Semester Universität Würzburg
1979 Technische Universität München
Oktober 1982 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Approbation

Berufli. Tätigkeit: 01.07.1983 Krankenhaus und Kurklinik Bad Aibling-
Harthausen
01.04.1984 Med. Privatklinik Dr. Schindlbeck Herrsching
01.10.1985 Interne Klinik Dr. Argirov Starnberg

